Geografie del Contagio: Modelli Matematici di Diffusione Spaziale di Epidemie, Innovazioni e Credenze

Introduzione: La dimensione spaziale dei fenomeni di propagazione

La diffusione di epidemie, innovazioni tecnologiche e credenze culturali attraverso lo spazio geografico rappresenta uno dei fenomeni più affascinanti e complessi che la scienza contemporanea si trova ad analizzare. Questi processi di propagazione, apparentemente così diversi nella loro natura intrinseca, condividono sorprendentemente strutture matematiche comuni che permettono di descriverli attraverso framework teorici unificati. L'intuizione fondamentale alla base di questa unificazione risiede nel riconoscimento che tutti questi fenomeni implicano trasferimenti tra individui o comunità che occupano specifiche posizioni nello spazio, e che la struttura spaziale stessa influenza profondamente le dinamiche temporali della propagazione.

La comprensione matematica della diffusione spaziale ha radici profonde nella fisica matematica, dove le equazioni differenziali alle derivate parziali descrivono fenomeni quali la conduzione del calore, la diffusione molecolare e la propagazione delle onde. L'applicazione di questi strumenti matematici ai fenomeni epidemiologici e culturali ha richiesto tuttavia adattamenti sostanziali, poiché la diffusione di agenti patogeni o di idee non segue semplicemente gradienti di concentrazione come avviene per le molecole in soluzione, ma è mediata da comportamenti umani complessi, da reti di contatto strutturate e da eterogeneità spaziali che riflettono organizzazioni sociali, economiche e geografiche.

Il ventesimo secolo ha visto l'emergere di una tradizione scientifica rigorosa nell'analisi quantitativa delle epidemie, iniziata con i lavori pionieristici di Ronald Ross sulla malaria e culminata con il modello SIR (Suscettibili-Infetti-Rimossi) di Kermack e McKendrick del 1927. Questi primi modelli tuttavia trattavano le popolazioni come entità omogenee e ben mescolate, ignorando completamente la struttura spaziale. Solo a partire dalla seconda metà del secolo scorso, con i lavori di Kendall, Mollison e altri, la dimensione geografica è stata esplicitamente incorporata nella modellistica epidemiologica, aprendo un campo di ricerca che oggi si estende dall'epidemiologia matematica alla geografia umana, dalla fisica statistica all'antropologia quantitativa.

Fondamenti matematici: dalle equazioni di reazione-diffusione ai modelli compartimentali spaziali

Il modello SIR classico e la sua estensione spaziale

Il punto di partenza per comprendere la diffusione spaziale delle epidemie è il modello SIR classico, che divide la popolazione in tre compartimenti: i suscettibili S(t), gli infetti I(t) e i rimossi R(t), che includono sia coloro che sono guariti e quindi immuni sia i deceduti. Nel modello non spaziale, le dinamiche sono governate da equazioni differenziali ordinarie che esprimono i flussi tra compartimenti:

$$dS/dt = -\beta S I / N$$

$$dI/dt = \beta S I / N - \gamma I$$

$$dR/dt = \gamma I$$

dove β rappresenta il tasso di trasmissione, γ il tasso di recupero (l'inverso del periodo infettivo medio), e $N = S + I + R$ è la popolazione totale. Il parametro fondamentale che emerge da questa formulazione è il numero di riproduzione di base $R_0 = \beta/\gamma$, che rappresenta il numero medio di infezioni secondarie generate da un singolo infetto in una popolazione completamente suscettibile. La condizione $R_0 > 1$ costituisce la soglia critica per l'instaurarsi di un'epidemia.

L'estensione spaziale più naturale di questo framework introduce coordinate spaziali (x, y) e considera le densità di suscettibili S(x, y, t), infetti I(x, y, t) e rimossi R(x, y, t) come campi continui. La propagazione spaziale viene modellata aggiungendo termini di diffusione alle equazioni compartimentali:

$$\partial S/\partial t = -\beta S I + D_S \nabla^2 S$$

$$\partial I/\partial t = \beta S I - \gamma I + D_I \nabla^2 I$$

$$\partial R/\partial t = \gamma I + D_R \nabla^2 R$$

dove l'operatore laplaciano $\nabla^2 = \partial^2/\partial x^2 + \partial^2/\partial y^2$ descrive la diffusione spaziale, e i coefficienti D_S, D_I, D_R rappresentano le diffusività dei rispettivi compartimenti, misurate tipicamente in chilometri quadrati per unità di tempo. Questi coefficienti quantificano la mobilità degli individui: valori più elevati corrispondono a popolazioni più mobili che si disperdono più rapidamente nello spazio.

In molte applicazioni pratiche, si assume che la diffusione avvenga principalmente attraverso la mobilità degli infetti, mentre i suscettibili e i rimossi rimangono relativamente stazionari, semplificando il sistema a:

$$\partial S/\partial t = -\beta S I$$

$$\partial I/\partial t = \beta S I - \gamma I + D \nabla^2 I$$

$$\partial R/\partial t = \gamma I$$

Questa formulazione, pur essendo una semplificazione, cattura l'essenza della propagazione epidemica spaziale: il termine di reazione $\beta S I - \gamma I$ descrive la dinamica locale dell'infezione, mentre il termine di diffusione $D \nabla^2 I$ descrive il trasporto spaziale dell'agente infettivo attraverso la mobilità degli individui infetti.

Fronti epidemici viaggianti e velocità di propagazione

Una delle previsioni più notevoli dei modelli di reazione-diffusione è l'esistenza di fronti epidemici viaggianti, ovvero onde di infezione che si propagano nello spazio con velocità costante. Per comprendere questo fenomeno, consideriamo il caso semplificato in cui la popolazione suscettibile è inizialmente molto grande ($S \approx N$) e quindi può essere considerata costante durante le prime fasi dell'epidemia. L'equazione per gli infetti diventa allora lineare:

$$\partial I/\partial t = (\beta N - \gamma) I + D \nabla^2 I = r I + D \nabla^2 I$$

dove $r = \beta N - \gamma$ rappresenta il tasso di crescita intrinseco dell'infezione. Questa equazione, nota come equazione di Fisher-Kolmogorov quando $r > 0$, ammette soluzioni nella forma di fronti viaggianti $I(x, t) = f(x - v t)$, dove v è la velocità del fronte. L'analisi matematica di queste soluzioni, sviluppata originariamente da Fisher nel 1937 nel contesto della genetica delle popolazioni e da Kolmogorov, Petrovsky e Piskunov nel 1937 per la diffusione di geni vantaggiosi, rivela che la velocità minima di propagazione è data da:

$$v_{min} = 2 \sqrt{(r D)} = 2 \sqrt{((\beta N - \gamma) D)}$$

Per epidemie con $R_0 = \beta N/\gamma$ vicino alla soglia critica, questa velocità può essere riscritta in termini dei parametri epidemiologici fondamentali:

$$v = \sqrt{(4 \beta \gamma D (R_0 - 1) / R_0)}$$

Questa formula fornisce una previsione quantitativa cruciale: la velocità di propagazione di un'epidemia dipende dalla radice quadrata del prodotto tra il tasso di trasmissione, il tasso di recupero e il coefficiente di diffusione. Epidemie altamente contagiose (β elevato) o popolazioni molto mobili (D elevato) generano fronti che viaggiano più rapidamente, mentre periodi infettivi più lunghi (γ piccolo) paradossalmente rallentano il fronte poiché riducono il turnover degli individui infetti.

Nel caso più realistico in cui la deplezione dei suscettibili non può essere ignorata, l'analisi matematica diventa considerevolmente più complessa, ma la struttura generale delle soluzioni a fronte viaggiante persiste. Il fronte connette asintoticamente lo stato endemico $I = 0$, $S = S_0$ davanti al fronte allo stato post-epidemico $I = 0$, $S = S_\infty < S_0$ dietro il fronte, con una transizione che avviene su una scala spaziale caratteristica $\lambda = \sqrt{(D/r)}$.

Modelli per la diffusione di innovazioni e fenomeni culturali

La stessa struttura matematica che descrive la propagazione di epidemie si applica sorprendentemente bene alla diffusione di innovazioni tecnologiche, pratiche agricole, lingue e credenze religiose. Il parallelo concettuale è diretto: gli "suscettibili" sono individui o comunità che non hanno ancora adottato l'innovazione, gli "infetti" sono coloro che l'hanno adottata e possono trasmetterla ad altri, e i "rimossi" possono rappresentare coloro che hanno abbandonato l'innovazione o, in modelli più semplici, possono essere assenti.

Per la diffusione di innovazioni, un modello comune è quello logistico spaziale:

$$\partial n/\partial t = r n (1 - n/K) + D \nabla^2 n$$

dove n(x, y, t) rappresenta la densità di adottatori, r è il tasso intrinseco di adozione, K è la capacità portante (frazione massima di adottatori) e D quantifica la diffusione spaziale dell'informazione o degli individui che hanno adottato l'innovazione. Anche questo modello ammette soluzioni a fronte viaggiante con velocità:

$v = 2\sqrt{(r\,D)}$

Una delle applicazioni più celebri di questi modelli riguarda la transizione neolitica in Europa, ovvero la diffusione dell'agricoltura dal Medio Oriente attraverso il continente europeo tra circa 9000 e 5000 anni fa. I dati archeologici, basati sulla datazione al radiocarbonio di siti neolitici, rivelano un fronte di avanzamento notevolmente regolare che ha attraversato l'Europa con una velocità media di circa 1 chilometro all'anno. Questa osservazione, sintetizzata da Ammerman e Cavalli-Sforza in una serie di lavori pioneristici negli anni '70 e '80, ha fornito una delle prime validazioni quantitative dei modelli di reazione-diffusione applicati a fenomeni culturali.

Il coefficiente di diffusione può essere stimato dalla velocità osservata: se $v \approx 1$ km/anno e assumiamo un tasso di crescita demografica neolitico $r \approx 0{,}03$ per anno (corrispondente a un raddoppio della popolazione ogni 23 anni circa), otteniamo:

$D = v^2 / (4r) \approx (1\ \text{km/anno})^2 / (4 \times 0{,}03/\text{anno}) \approx 8\ \text{km}^2/\text{anno}$

Questo valore corrisponde a una dispersione media degli individui dell'ordine di $\sqrt{(2Dt)} \approx 4$ chilometri in una generazione di circa 25 anni, compatibile con modelli demografici di espansione demic in cui agricoltori neolitici si espandono gradualmente occupando nuove terre.

La Peste Nera (1347-1353): ricostruzione spazio-temporale da evidenze storiche

Cronologia e geografia della pandemia medievale

La Peste Nera rappresenta probabilmente l'evento epidemico più devastante nella storia documentata dell'umanità, causando la morte di una frazione stimata tra il 30% e il 60% della popolazione europea in un arco temporale di circa sei anni. Oltre alla sua straordinaria mortalità, questa pandemia offre un caso di studio eccezionale per la modellistica spaziale delle epidemie, poiché la ricchezza di documentazione storica permette una ricostruzione dettagliata della progressione spazio-temporale del contagio attraverso il continente.

La cronologia generalmente accettata identifica l'arrivo della peste in Europa nell'ottobre del 1347, quando navi genovesi provenienti dalla colonia di Caffa sul Mar Nero (assediata dai Mongoli) attraccarono nei porti siciliani di Messina. Da questo punto focale iniziale, la malattia si diffuse rapidamente lungo le rotte commerciali marittime, raggiungendo Marsiglia e Genova entro la fine del 1347, Pisa e Venezia all'inizio del 1348. Dalla costa mediterranea, la peste penetrò nell'entroterra europeo seguendo principalmente le vie di comunicazione terrestri: strade commerciali, fiumi navigabili e percorsi di pellegrinaggio.

La progressione verso nord mostra un pattern notevolmente regolare. Parigi fu raggiunta nell'estate del 1348, l'Inghilterra meridionale nell'autunno dello stesso anno attraverso i porti della Manica. Nel 1349 la peste aveva invaso la Germania, i Paesi Bassi e la Scandinavia meridionale. Nel 1350 raggiunse le regioni baltiche e nel 1352-1353 si estinse gradualmente dopo aver colpito la Russia occidentale. Alcune regioni, notevolmente, rimasero relativamente risparmiate: ampie zone della Polonia, parti del Belgio e alcune aree montane isolate mostrano evidenze limitate di mortalità elevata.

Analisi quantitativa dei pattern spaziali

Benedict e collaboratori hanno compilato database georeferenziati di oltre 3000 località europee con date documentate di arrivo della peste, permettendo analisi quantitative sofisticate. L'analisi di questi dati rivela caratteristiche compatibili con modelli di diffusione spaziale:

1. **Velocità media di propagazione**: Il fronte epidemico avanzò con una velocità media di circa 2-4 chilometri al giorno nelle aree continentali, equivalente a 0,7-1,5 chilometri all'anno se mediato su tutto il periodo epidemico. Questa velocità è notevolmente consistente su vaste aree geografiche, suggerendo un processo di diffusione regolare piuttosto che una serie di introduzioni indipendenti.

2. **Anisotropia direzionale**: La diffusione non fu isotropa ma mostrò preferenze direzionali correlate con le principali rotte commerciali. La propagazione lungo fiumi navigabili e strade romane fu significativamente più rapida (fino a 5-6 km/giorno) rispetto alla diffusione attraverso regioni montuose o scarsamente popolate (meno di 1 km/giorno).

3. **Salti a lunga distanza**: Superimposti al pattern di diffusione continua, si osservarono "salti" a lunga distanza quando la peste fu trasportata via mare o lungo rotte commerciali veloci verso città distanti, che fungevano poi da nuovi foci per la diffusione locale.

Applicando il modello di reazione-diffusione alla Peste Nera, possiamo stimare i parametri epidemiologici. Se assumiamo una velocità di fronte $v \approx 3$ km/giorno = 1100 km/anno e utilizziamo stime storiche per il tempo di generazione dell'infezione (circa 20 giorni dal contagio alla morte o guarigione, quindi $\gamma \approx 18$/anno), possiamo invertire la formula della velocità del fronte:

$$v^2 = 4 (\beta N - \gamma) D$$

Per un R_0 stimato tra 2 e 5 per la peste bubbonica (quindi $\beta N \approx 2\gamma$ a 5γ), otteniamo coefficienti di diffusione nell'ordine di $D \approx 100$-500 km²/anno. Questo valore implica una dispersione media degli individui infetti dell'ordine di $\sqrt{(2Dt)} \approx 60$-130 chilometri nel corso di un periodo infettivo tipico di 20 giorni, compatibile con la mobilità di mercanti, pellegrini e rifugiati nell'Europa medievale.

Eterogeneità spaziale e fattori geografici

Un aspetto cruciale emerso dall'analisi della Peste Nera è l'importanza dell'eterogeneità spaziale. Il numero di riproduzione di base $R_0(x, y)$ variava significativamente geograficamente in funzione di:

- **Densità di popolazione**: Le città densamente popolate con R_0 più elevato sperimentarono epidemie esplosive con mortalità fino al 70-80%, mentre villaggi rurali dispersi mostrarono R_0 più bassi e mortalità ridotta.

- **Clima**: Regioni con estati calde e umide favorivano la proliferazione delle pulci vettore (Xenopsylla cheopis), aumentando il tasso di trasmissione β. Le aree alpine e scandinave, con inverni rigidi che uccidevano le pulci, mostravano una stagionalità marcata con interruzione della trasmissione nei mesi freddi.

- **Infrastrutture sanitarie e sociali**: Città con sistemi fognari più sviluppati e minore densità di ratti mostravano tassi di trasmissione ridotti. Le pratiche di quarantena, implementate particolarmente nelle città-stato italiane come Venezia e Ragusa (Dubrovnik), riuscirono in alcuni casi a ritardare o attenuare l'arrivo della peste.

Modelli più sofisticati incorporano questa eterogeneità attraverso parametri spazialmente variabili:

$$\partial S/\partial t = -\beta(x,y)\, S\, I$$

$$\partial I/\partial t = \beta(x,y)\, S\, I - \gamma(x,y)\, I + \nabla \cdot (D(x,y)\, \nabla I)$$

dove $\beta(x,y)$, $\gamma(x,y)$ e $D(x,y)$ sono campi che riflettono le condizioni locali. La diffusività $D(x,y)$ può essere interpretata come un tensore che è elevato lungo strade e fiumi (direzioni preferenziali di trasporto) e basso attraverso barriere geografiche come catene montuose.

Gravity models e network epidemiology: oltre la diffusione continua

Il paradigma dei gravity models

Mentre i modelli di reazione-diffusione trattano la popolazione come un mezzo continuo, un approccio complementare discretizza lo spazio in unità geografiche (città, regioni, nazioni) e modella esplicitamente i flussi tra queste unità. I gravity models, ispirati alla legge di gravitazione universale di Newton, postulano che il flusso di individui (e quindi la probabilità di trasmissione di patogeni) tra due località i e j sia proporzionale al prodotto delle loro popolazioni e inversamente proporzionale a una potenza della distanza che le separa:

$$F_{ij} = k\, (N_i^{\alpha}\, N_j^{\beta}) / d_{ij}^{\gamma}$$

dove N_i e N_j sono le popolazioni delle località i e j, d_{ij} è la distanza tra esse, e α, β, γ sono esponenti empirici. Il fattore k è una costante di normalizzazione. Tipicamente si assume $\alpha = \beta = 1$ e $\gamma \approx 2$ per analogia con la gravità newtoniana, sebbene analisi empiriche

di dati di mobilità umana suggeriscano valori di γ compresi tra 1 e 3 a seconda della scala spaziale e del contesto.

Questo approccio è particolarmente appropriato per epidemie in cui la trasmissione avviene principalmente attraverso trasporti a lunga distanza tra centri urbani ben definiti, piuttosto che attraverso diffusione locale continua. Un esempio paradigmatico è l'influenza stagionale nelle nazioni sviluppate, dove la trasmissione è dominata da viaggi aerei tra città.

Nel contesto epidemiologico, il gravity model si traduce in una probabilità di trasmissione da i a j proporzionale a F_ij. Il modello completo diventa un sistema di equazioni differenziali ordinarie accoppiate, una per ciascuna località:

$dS_i/dt = -\beta_i S_i I_i / N_i$

$dI_i/dt = \beta_i S_i I_i / N_i - \gamma_i I_i + \Sigma_j (p_{ji} I_j - p_{ij} I_i)$

$dR_i/dt = \gamma_i I_i$

dove p_ij rappresenta il tasso di movimento di infetti da i a j, tipicamente proporzionale a F_ij. Il termine $\Sigma_j (p_{ji} I_j - p_{ij} I_i)$ descrive l'importazione di infetti da altre località (primo termine) e l'esportazione verso altre località (secondo termine).

Network epidemiology: grafi di connettività

Un'estensione naturale del gravity model è la network epidemiology, che rappresenta esplicitamente la rete di connessioni tra località come un grafo G = (V, E), dove i vertici V rappresentano le località e gli archi E rappresentano le rotte di trasporto (strade, rotte aeree, linee ferroviarie). Ciascun arco (i,j) ha un peso w_ij che quantifica l'intensità del flusso tra i e j.

Questa rappresentazione permette di applicare strumenti della teoria dei grafi per identificare località critiche per la propagazione epidemica. Una misura fondamentale è la **betweenness centrality** di un nodo i, definita come la frazione di tutti i percorsi più brevi tra coppie di nodi che passano attraverso i:

$C_B(i) = \Sigma_{(s \neq t \neq i)} (\sigma_{st}(i) / \sigma_{st})$

dove σ_{st} è il numero totale di percorsi più brevi da s a t, e $\sigma_{st}(i)$ è il numero di tali percorsi che passano per i. Località con elevata betweenness centrality fungono da "colli di bottiglia" nella rete e la loro rimozione (ad esempio attraverso quarantene o chiusura di aeroporti) può rallentare drasticamente la propagazione globale.

Nel contesto della Peste Nera, una ricostruzione della rete delle rotte commerciali medievali rivela che città come Venezia, Genova, Firenze e Bruges avevano betweenness centrality estremamente elevata, coerentemente con il loro ruolo documentato come foci di diffusione secondaria. Simulazioni su queste reti storiche mostrano che interventi di quarantena su un piccolo numero di hub critici avrebbero potuto ridurre significativamente la velocità di propagazione continentale.

Metapopulation models: patches e migrazioni

I metapopulation models rappresentano una sintesi tra l'approccio continuo della reazione-diffusione e quello discreto dei gravity models. In questo framework, lo spazio è diviso in patches (frammenti) di habitat, ciascuno con dinamica locale SIR e connesso agli altri patches attraverso migrazioni:

$$dS_i/dt = -\beta_i S_i I_i / N_i - \Sigma_j m_{ij} S_i + \Sigma_j m_{ji} S_j$$

$$dI_i/dt = \beta_i S_i I_i / N_i - \gamma_i I_i - \Sigma_j m_{ij} I_i + \Sigma_j m_{ji} I_j$$

$$dR_i/dt = \gamma_i I_i - \Sigma_j m_{ij} R_i + \Sigma_j m_{ji} R_j$$

dove m_{ij} è il tasso di migrazione dal patch i al patch j. Questo modello permette di incorporare eterogeneità nei parametri epidemiologici locali (β_i, γ_i possono variare tra patches) mantenendo una struttura matematica trattabile.

Un risultato fondamentale della teoria delle metapopolazioni è che la persistenza di un'epidemia a livello globale (nell'insieme di tutti i patches) può avvenire anche quando ciascun patch individualmente non supporterebbe un'epidemia endemica. Questo fenomeno, noto come **persistenza indotta dal coupling**, richiede che il tasso di migrazione sia sufficientemente elevato da permettere la reintroduzione ripetuta del patogeno in patches dove l'epidemia locale si è estinta. La condizione per la persistenza globale è che il numero di riproduzione di base metapopolazionale $R_0^{(meta)} > 1$, dove:

$$R_0^{(meta)} = (R_0^{(locale)} \times \Lambda) / (1 + \Lambda)$$

con Λ che quantifica il tasso relativo di migrazione rispetto al tasso di recupero. Per migrazioni lente ($\Lambda \to 0$), si recupera $R_0^{(meta)} \approx R_0^{(locale)} \times \Lambda$, indicando che epidemie sub-critiche localmente possono diventare super-critiche globalmente se il coupling è sufficientemente forte.

Percolazione e soglie critiche per pandemie globali

Teoria della percolazione su reticoli

La teoria della percolazione, sviluppata originariamente nella fisica statistica per descrivere il flusso di fluidi attraverso mezzi porosi, offre un paradigma complementare per comprendere le condizioni necessarie per la propagazione globale di epidemie su reti di contatto.

Consideriamo un reticolo regolare (ad esempio, un reticolo quadrato o esagonale) in cui ciascun nodo rappresenta un individuo o una comunità, e i legami tra nodi rappresentano contatti potenzialmente trasmissivi. Supponiamo che ciascun legame sia presente con probabilità p e assente con probabilità 1-p. La domanda fondamentale è: esiste un percorso di legami presenti che connette due lati opposti del reticolo (permettendo all'epidemia di propagarsi dall'uno all'altro)?

La teoria della percolazione dimostra l'esistenza di una soglia critica p_c: per p < p_c, solo cluster finiti di nodi connessi esistono, e un'epidemia iniziata in un punto si esaurisce rapidamente rimanendo confinata localmente. Per p > p_c, emerge un cluster percolante infinito che attraversa l'intero sistema, permettendo la propagazione globale dell'epidemia. La soglia critica dipende dalla geometria del reticolo: p_c = 0,5 per un reticolo quadrato, p_c ≈ 0,347 per un reticolo triangolare, p_c ≈ 0,593 per legami (bond percolation) su un reticolo esagonale.

Nel contesto epidemiologico, la probabilità p può essere interpretata come la probabilità che un contatto tra un infetto e un suscettibile risulti in trasmissione, ovvero p = P_trasmissione = β / (β + γ) per contatti di durata media 1/(β+γ). La condizione p > p_c diventa quindi una soglia per R_0: dato che il numero di contatti è determinato dalla struttura della rete (per un reticolo quadrato, ciascun nodo ha 4 vicini), si ha $R_0 = p \times z$ dove z è il numero di vicini (grado del nodo). La transizione percolativa corrisponde quindi a:

$R_0 > R_0_c = p_c \times z$

Per un reticolo quadrato con z = 4 e p_c = 0,5, si ottiene R_0_c = 2, consistente con le soglie epidemiche derivate da modelli mean-field.

Percolazione su reti complesse

Reti reali di contatto umano sono molto più complesse di reticoli regolari. Analisi empiriche di reti sociali rivelano proprietà universali quali:

- **Small-world property**: Il percorso più breve medio tra due nodi scala come log(N) dove N è il numero totale di nodi, piuttosto che come √N come accadrebbe su un reticolo regolare.

- **Scale-free degree distribution**: La distribuzione dei gradi (numero di contatti per nodo) segue spesso una legge di potenza P(k) ∝ k^(-γ) con esponente γ tipicamente tra 2 e 3, indicando la presenza di hub altamente connessi.

- **Clustering**: I vicini di un nodo tendono ad essere connessi tra loro con probabilità maggiore di quella casuale, formando cliques o comunità.

Queste proprietà influenzano pesantemente la dinamica percolativa. Per reti scale-free con γ ≤ 3, la teoria predice che la soglia percolativa tende a zero: p_c → 0 nel limite termodinamico (N → ∞). Questo implica che anche patogeni con trasmissibilità molto bassa (R_0 appena superiore a 1) possono generare pandemie globali su reti scale-free, a causa dell'esistenza di hub che fungono da "super-diffusori".

La robustezza della rete alla rimozione di nodi (modellando interventi di quarantena o vaccinazione) dipende criticamente dalla strategia di rimozione. La rimozione casuale di una frazione f di nodi richiede f > f_c per distruggere il cluster percolante, dove f_c ≈ 1 - 1/<k> per reti con distribuzione di grado poissoniana (dove <k> è il grado medio). Tuttavia, la rimozione targetizzata degli hub è molto più efficace: rimuovere una frazione molto piccola dei nodi più connessi può frammentare completamente la rete.

Applicazioni alla strategia di controllo epidemico

Queste considerazioni hanno implicazioni pratiche profonde per le strategie di controllo. Per minimizzare la probabilità di una pandemia globale a partire da un focolaio locale, gli interventi dovrebbero concentrarsi su:

1. **Identificazione e isolamento precoce di hub**: Individui con numero elevato di contatti (superspreaders sociali) dovrebbero essere prioritizzati per sorveglianza, testing e isolamento.

2. **Interruzione di collegamenti critici**: Nella rete geografica delle città connesse da rotte di trasporto, chiusure selettive di rotte tra hub critici possono avere impatto sproporzionatamente elevato rispetto alla riduzione totale della mobilità.

3. **Vaccinazione targetizzata**: Quando i vaccini sono limitati, strategie di vaccinazione che prioritizzano hub nella rete di contatto (estrategia basata sul grado dei nodi) sono sostanzialmente più efficaci della vaccinazione casuale. Simulazioni mostrano che vaccinare il 20% degli individui più connessi può prevenire epidemie che richiederebbero vaccinazione dell'80% della popolazione con strategia casuale.

Processi stocastici e deterministic models: quando la casualità diventa rilevante

Transizione da processi di branching a dinamiche deterministiche

Nelle fasi iniziali di un'epidemia, quando il numero di infetti è piccolo, la stocasticità intrinseca del processo di trasmissione gioca un ruolo cruciale. Un singolo individuo infetto può trasmettere la malattia a zero, uno, due o più suscettibili, con probabilità governate da una distribuzione di probabilità. Questa casualità può portare all'estinzione stocastica dell'epidemia anche quando $R_0 > 1$, un fenomeno impossibile da catturare con modelli deterministici.

Il framework matematico appropriato per questa fase è quello dei processi di branching. Consideriamo un singolo individuo infetto introdotto in una popolazione completamente suscettibile. Questo individuo genera un numero aleatorio Z di infezioni secondarie, con distribuzione di probabilità $P(Z = k)$. Il parametro fondamentale è il valore atteso $E[Z] = R_0$. La teoria dei processi di branching stabilisce che la probabilità di estinzione q (ovvero che l'epidemia si esaurisca senza generare un outbreak sostanziale) è la più piccola soluzione non-negativa dell'equazione:

$q = G(q)$

dove $G(s) = \Sigma_k P(Z = k) s^k$ è la funzione generatrice della distribuzione di Z. Per una distribuzione di Poisson con parametro R_0, si ha $G(s) = \exp(R_0(s-1))$, e la probabilità di estinzione è:

$q = 1$ se $R_0 \leq 1$

$q < 1$ soluzione di $q = \exp(R_0(q-1))$ se $R_0 > 1$

Per R_0 leggermente superiore a 1, ad esempio $R_0 = 1{,}5$, si ottiene $q \approx 0{,}42$: quasi metà delle introduzioni si estingue spontaneamente nonostante l'epidemia sia teoricamente super-critica. Solo quando R_0 diventa sostanzialmente maggiore di 1 la probabilità di estinzione diventa trascurabile: per $R_0 = 3$, $q \approx 0{,}06$.

Quando l'epidemia non si estingue stocasticamente ma genera un outbreak, il numero di infetti cresce esponenzialmente fino a raggiungere valori sufficientemente grandi per cui le fluttuazioni stocastiche relative diventano piccole ($\propto 1/\sqrt{I}$). A questo punto, l'approssimazione deterministica diventa accurata. La scala temporale di questa transizione può essere stimata: se inizialmente $I_0 = 1$ e il tasso di crescita è $r = (R_0 - 1)\gamma$, il numero di infetti al tempo t è $I(t) \approx \exp(rt)$, e diventa "grande" ($I >> 1$) dopo un tempo $t_* \approx (1/r) \log(I_*)$ *dove* I_* è una soglia appropriata (tipicamente $I_* \approx 100$).

Stocasticità spaziale: invasioni fallite e fronti irregolari

La stocasticità influenza anche la propagazione spaziale. Nelle equazioni di reazione-diffusione deterministiche, un fronte epidemico avanza con velocità costante e profilo regolare. Nella realtà, le fluttuazioni stocastiche generano fronti irregolari con protuberanze avanzanti e rientranze. L'ampiezza tipica di queste irregolarità scala come $\sqrt{(D\,t)}$, dove t è il tempo trascorso dall'inizio della propagazione.

Un fenomeno particolarmente rilevante è quello delle invasioni fallite in regioni a bassa densità. Quando un piccolo numero di individui infetti entra in una regione con densità di suscettibili insufficiente a sostenere la trasmissione (R_0^(locale) < 1), l'infezione si estingue localmente. Tuttavia, se il flusso di importazioni è continuo, l'accumulo stocastico può eventualmente generare un cluster di infetti sufficientemente grande da innescare un'epidemia locale. La probabilità che ciò accada in un intervallo di tempo T è approssimativamente:

$P_{outbreak}(T) \approx 1 - \exp(-\lambda\, T\, (1 - q)^m)$

dove λ è il tasso di introduzioni, q è la probabilità di estinzione per singola introduzione, e m è il numero medio di individui per introduzione. Questa formula cattura l'intuizione che regioni con barriere geografiche che limitano le introduzioni (isole, regioni montane) possono rimanere protette anche da epidemie con $R_0 > 1$, purché λ sia sufficientemente basso.

Eterogeneità spaziale: variazioni geografiche di R_0 e loro conseguenze

Stratificazione geografica dei parametri epidemiologici

Uno degli assunti più irrealistici dei modelli epidemiologici semplici è l'omogeneità spaziale: l'ipotesi che i parametri β, γ e quindi R_0 siano uniformi nello spazio. La realtà è molto più

complessa: fattori climatici, demografici, socioeconomici e sanitari generano eterogeneità marcata in tutti i parametri epidemiologici.

Per malattie trasmesse da vettori, la dipendenza climatica è particolarmente pronunciata. Il tasso di riproduzione dei vettori, il tasso di puntura, e il periodo di incubazione del patogeno nel vettore dipendono tutti dalla temperatura secondo leggi non lineari. Per la malaria trasmessa da Anopheles, modelli meccanicistici predicono che R_0 come funzione della temperatura T segue una curva con massimo attorno a 28-30°C:

$R_0(T) \propto a(T)^2 b(T) e^{(-\mu(T)/r(T))}$

dove a(T) è il tasso di puntura, b(T) è la probabilità di trasmissione per puntura, μ(T) è la mortalità giornaliera del vettore, e r(T) è il tasso di sviluppo del parassita. Temperature troppo fredde (<16°C) o troppo calde (>40°C) rendono la trasmissione impossibile, generando fasce geografiche ben definite di endemicità.

Per malattie trasmesse per contatto diretto, la densità di popolazione è il fattore dominante. In prima approssimazione, il tasso di contatto è proporzionale alla densità ρ, quindi $R_0(x,y) \propto \rho(x,y)$. Tuttavia, questa relazione è complicata da effetti di saturazione a densità molto elevate (il numero di contatti distinti non cresce indefinitamente con la densità) e da correlazioni tra densità e altri fattori (città dense hanno anche migliori infrastrutture sanitarie).

Equazioni con coefficienti spazialmente variabili

Incorporando questa eterogeneità, le equazioni compartimentali spaziali diventano:

$\partial S/\partial t = -\beta(x,y)\, S\, I + D_S\, \nabla^2 S$

$\partial I/\partial t = \beta(x,y)\, S\, I - \gamma(x,y)\, I + \nabla \cdot (D(x,y)\, \nabla I)$

$\partial R/\partial t = \gamma(x,y)\, I + D_R\, \nabla^2 R$

dove β(x,y), γ(x,y) e D(x,y) sono ora campi. L'analisi di queste equazioni è considerevolmente più complessa rispetto al caso omogeneo, e soluzioni analitiche sono raramente disponibili. Tuttavia, alcuni risultati qualitativi possono essere derivati:

1. **Propagazione attraverso corridoi favorevoli**: Se esistono regioni connesse in cui $R_0(x,y) > 1$ (corridoi endemici), l'epidemia può propagarsi lungo questi corridoi anche se regioni circostanti hanno $R_0 < 1$. La velocità effettiva del fronte dipende dalla geometria e dalla larghezza di questi corridoi.

2. **Trapping in pozzi di potenziale**: Regioni con R_0 molto elevato fungono da "pozzi di potenziale" che attraggono e amplificano epidemie. Una volta che l'infezione raggiunge tali regioni, la prevalenza locale può rimanere elevata per periodi prolungati, fungendo da serbatoio per reintroduzione continua in regioni adiacenti.

3. **Effetti di barriera**: Regioni ampie con $R_0 < 1$ (barriere geografiche, deserti, catene montuose) possono bloccare efficacemente la propagazione. L'ampiezza critica di

una barriera per impedire il passaggio dipende dalla diffusività: $W_{critico} \approx \lambda = \sqrt{(D/|r|)}$ dove $r = (R_0 - 1)\gamma < 0$ nella barriera.

Applicazioni: mapping di rischio epidemico

Queste considerazioni teoriche hanno portato allo sviluppo di mappe di rischio epidemico che stratificano geograficamente la suscettibilità a epidemie. Per malattie emergenti come Ebola, Zika o dengue, modelli statistici combinano dati su:

- Distribuzione geografica di vettori o reservoirs animali
- Variabili climatiche (temperatura, precipitazioni, umidità)
- Densità e mobilità della popolazione umana
- Indici di sviluppo socioeconomico e qualità dei sistemi sanitari

utilizzando tecniche di machine learning (random forests, reti neurali) o modelli statistici bayesiani per predire $R_0(x,y)$ con intervalli di confidenza associati. Queste mappe informano decisioni di allocazione di risorse: deployment preventivo di scorte di vaccini, posizionamento di unità di sorveglianza, e pianificazione di interventi di controllo vettoriale.

Un esempio paradigmatico è il modello predittivo per la diffusione di Zika nelle Americhe sviluppato nel 2016. Utilizzando dati sulla distribuzione di Aedes aegypti e Aedes albopictus, temperatura superficiale del suolo da satellite, e densità di popolazione, il modello identificò correttamente le regioni ad alto rischio mesi prima dell'arrivo effettivo dell'epidemia, permettendo preparazione preventiva.

Controllo ottimale: minimizzare morti attraverso interventi spazialmente strutturati

Formulazione del problema di controllo

La teoria del controllo ottimale fornisce un framework rigoroso per determinare strategie di intervento che minimizzino un obiettivo (tipicamente morti totali o anni di vita persi) sotto vincoli di risorse. Nel contesto epidemiologico spaziale, il problema può essere formulato come segue.

Dato un modello dinamico per l'epidemia con controlli $u(x, y, t)$ (che possono rappresentare intensità di quarantene locali, tassi di vaccinazione, o riduzioni di mobilità), trovare la politica di controllo $u^*(x, y, t)$ che minimizza un funzionale di costo:

$$J[u] = \iiint [L(S, I, R, u, x, y, t)] \, dx \, dy \, dt$$

soggetto alle equazioni di stato modificate dai controlli:

$$\partial S/\partial t = -\beta(1 - u_\beta) S I - u_v(x,y,t) S$$

$$\partial I/\partial t = \beta(1 - u_\beta(x,y,t)) S I - \gamma I + D(1 - u_D(x,y,t)) \nabla^2 I$$

$\partial R/\partial t = \gamma I + u_v(x,y,t) S$

dove $u_\beta(x,y,t)$ rappresenta la riduzione del tasso di trasmissione (distanziamento sociale, mascherine), $u_v(x,y,t)$ il tasso di vaccinazione, e $u_D(x,y,t)$ la riduzione della mobilità. La funzione obiettivo tipicamente ha la forma:

$L = w_1 I + w_2 \int \gamma I \, dt + w_3 u_\beta^2 + w_4 u_v^2 + w_5 u_D^2$

dove il primo termine penalizza la prevalenza, il secondo i morti cumulativi (assumendo una frazione costante di fatalità), e i rimanenti termini penalizzano i costi economici e sociali degli interventi.

Principio del massimo di Pontryagin

La soluzione di questo problema richiede l'applicazione del principio del massimo di Pontryagin, che introduce variabili aggiuntive $\lambda_S(x,y,t)$, $\lambda_I(x,y,t)$, $\lambda_R(x,y,t)$ (moltiplicatori di Lagrange o variabili costate) che evolvono secondo equazioni aggiunte:

$\partial \lambda_S/\partial t = -\partial H/\partial S = \beta I (1-u_\beta) (\lambda_S - \lambda_I)$

$\partial \lambda_I/\partial t = -\partial H/\partial I = -w_1 - \beta S (1-u_\beta) (\lambda_S - \lambda_I) + \gamma (\lambda_I - \lambda_R) - D(1-u_D) \nabla^2 \lambda_I$

$\partial \lambda_R/\partial t = -\partial H/\partial R = 0$

dove H è l'Hamiltoniano del sistema. I controlli ottimali sono quindi determinati da:

$u_\beta^* = \min(\max((\beta S I (\lambda_I - \lambda_S)) / (2 w_3), 0), 1)$

$u_v^* = \min(\max((S (\lambda_I - \lambda_S)) / (2 w_4), 0), u_v\text{^max})$

$u_D^* = \min(\max((D \nabla I \cdot \nabla \lambda_I) / (2 w_5), 0), 1)$

Queste espressioni hanno interpretazioni intuitive: i controlli ottimali dipendono dal prodotto di variabili di stato (S, I) e dalla differenza di variabili costate ($\lambda_I - \lambda_S$), che rappresenta il valore marginale di spostare un individuo da suscettibile a infetto. Quando questo valore è molto negativo (infezioni sono molto costose), i controlli dovrebbero essere intensificati.

Risultati numerici e principi generali

Sebbene la soluzione analitica completa di questi problemi sia intrattabile, simulazioni numeriche basate su metodi di shooting, collocation, o programmazione dinamica hanno rivelato principi generali per controlli ottimali spazialmente strutturati:

1. **Timing critico**: Interventi precoci sono esponenzialmente più efficaci di interventi tardivi. Ritardare l'inizio di controlli di poche settimane può richiedere intensità sostanzialmente maggiore per raggiungere lo stesso outcome, o rendere l'outcome desiderato irraggiungibile.

2. **Concentrazione geografica**: In presenza di eterogeneità spaziale, i controlli ottimali si concentrano su regioni ad alto R_0 e su hub nella rete di mobilità. Distribuire risorse

uniformemente è sostanzialmente sub-ottimale: intensificare controlli in una frazione piccola del territorio può essere più efficace che interventi moderati ovunque.

3. **Targeting del fronte**: Nelle prime fasi della propagazione spaziale, controlli concentrati sul fronte epidemico avanzante sono più efficaci che controlli nelle regioni già fortemente colpite o non ancora raggiunte. L'intuizione è che rallentare il fronte previene l'ingresso dell'epidemia in nuove popolazioni suscettibili.

4. **Sinergie tra interventi**: Combinazioni di diversi tipi di controllo (riduzione trasmissione + riduzione mobilità + vaccinazione) mostrano effetti sinergici: l'efficacia della combinazione supera la somma delle efficacie individuali. Matematicamente, questo riflette le non-linearità nel modello: ridurre sia β che D ha effetto moltiplicativo sulla velocità del fronte $v \propto \sqrt{(\beta D)}$.

5. **Rilassamento graduale**: Terminare bruscamente tutti i controlli simultaneamente può generare un rebound epidemico. Strategie ottimali prevedono rilassamento graduale e spazialmente differenziato: mantenere controlli più a lungo in regioni ad alto rischio mentre si rilassano altrove.

Un caso di studio illuminante è l'analisi retrospettiva delle strategie di contenimento di COVID-19 in Cina all'inizio del 2020. Il lockdown estremamente stringente di Wuhan e provincia di Hubei, combinato con restrizioni più moderate ma distribuite nel resto del paese, è stato molto più efficace nel prevenire diffusione nazionale rispetto a scenari controfattuali con lockdown uniforme meno intenso ma più esteso geograficamente, o lockdown ritardato di anche solo una settimana.

Agent-based models: mobilità realistica e comportamento individuale

Oltre le equazioni differenziali: simulazioni stocastiche microscopiche

Mentre i modelli basati su equazioni differenziali (ordinarie o alle derivate parziali) descrivono l'evoluzione di densità aggregate (S(x,y,t), I(x,y,t), ecc.), gli agent-based models (ABM) rappresentano esplicitamente ogni individuo nella popolazione come un agente autonomo con attributi (età, sesso, stato immunitario, localizzazione geografica) e comportamenti (mobilità quotidiana, pattern di contatto, compliance a interventi).

Un ABM epidemiologico tipico procede per passi temporali discreti (solitamente giorni) e, per ciascun passo:

1. **Mobilità**: Ogni agente si muove secondo un modello di mobilità che può essere basato su dati empirici (ad esempio, matrici origine-destinazione da censimenti o dati di telefonia mobile). Modelli comuni includono:

    - Random walks con bias verso destinazioni specifiche (lavoro, scuola, servizi)

    - Gravity models individuali: probabilità di viaggiare alla località j proporzionale a N_j / d_ij^α
    - Levy flights: distribuzione delle distanze percorse seguendo legge di potenza, catturando la compresenza di molti spostamenti locali brevi e pochi spostamenti a lunga distanza
2. **Contatti**: Nella località in cui si trova, ogni agente può entrare in contatto con altri agenti presenti. La probabilità e il numero di contatti dipendono dal tipo di località (abitazioni: pochi contatti con conviventi; luoghi di lavoro: contatti moderati; trasporti pubblici: molti contatti transitori).

3. **Trasmissione**: Per ogni contatto tra un infetto e un suscettibile, la trasmissione avviene con probabilità p_trasmissione che può dipendere da: carica virale dell'infetto (funzione del tempo dall'infezione), suscettibilità individuale (età, comorbidità), durata del contatto, e presenza di interventi (mascherine, ventilazione).

4. **Transizioni di stato**: Infetti progrediscono attraverso stadi di malattia (esposto → sintomatico → ospedalizzato → guarito/deceduto) con probabilità e tempi estratti da distribuzioni appropriate. Queste distribuzioni possono essere individualizzate in base all'età e alle condizioni dell'agente.

5. **Comportamenti adattivi**: Crucialmente, gli ABM possono incorporare cambiamenti comportamentali in risposta all'epidemia: individui riducono volontariamente i contatti quando la prevalenza locale è percepita come elevata, o si sottopongono a testing quando sintomatici.

Validazione con dati di mobilità reale

Un vantaggio fondamentale degli ABM è la possibilità di incorporare dati di mobilità empirici, generando predizioni molto più realistiche rispetto a modelli che assumono mixing omogeneo o diffusione semplice. Dataset di mobilità disponibili includono:

- **Call Detail Records (CDR)**: Dati anonimizzati di telefonia mobile che tracciano gli spostamenti di milioni di utenti tra aree geografiche (celle telefoniche). Questi dati hanno permesso ricostruzioni dettagliate di flussi di mobilità quotidiani e stagionali.

- **Social media geotagging**: Post su piattaforme come Twitter o Flickr con geotag forniscono informazioni sulla mobilità, sebbene con bias verso popolazioni giovani e urbane.

- **Matrici origine-destinazione da censimenti**: Dati ufficiali su pendolarismo (casa-lavoro) e migrazioni interregionali.

Uno studio fondamentale di Balcan et al. (2009) ha sviluppato un ABM globale (Global Epidemic and Mobility Model - GLEAM) che incorpora dati di traffico aereo tra oltre 3000 aeroporti e modelli di mobilità terrestre a risoluzione sub-nazionale. Validazioni contro dati storici di pandemia di influenza H1N1 del 2009 hanno dimostrato capacità predittive notevoli:

il modello ha correttamente predetto il timing di arrivo dell'epidemia in diversi paesi con errori mediani di circa 1-2 settimane, e ha stimato il picco di incidenza con accuratezza ragionevole.

Superspreading events e distribuzioni heavy-tailed

Un fenomeno che gli ABM sono particolarmente adatti a catturare è quello dei superspreading events (SSE): situazioni in cui un singolo individuo infetto trasmette a un numero insolitamente elevato di suscettibili, molto superiore alla media. Analisi empiriche per diverse malattie (SARS-CoV-1, MERS, SARS-CoV-2, Ebola) rivelano che la distribuzione del numero di infezioni secondarie per caso è fortemente heavy-tailed: la maggior parte dei casi non trasmette a nessuno, mentre una piccola frazione genera cluster grandi.

Questa eterogeneità può essere quantificata attraverso il parametro di dispersione k della distribuzione binomiale negativa. Se Z è il numero di infezioni secondarie, si assume:

$$P(Z = n) = [\Gamma(n + k) / (n! \, \Gamma(k))] \times (R_0/(R_0 + k))^n \times (k/(R_0 + k))^k$$

dove Γ è la funzione gamma. Il valore atteso è $E[Z] = R_0$ come richiesto, ma la varianza è $Var[Z] = R_0 (1 + R_0/k)$. Valori piccoli di k indicano dispersione elevata (molti superspreaders). Per SARS-CoV-2, stime di k variano tra 0,1 e 0,5, indicando che circa 10-20% dei casi è responsabile di 80-90% delle trasmissioni.

Gli ABM possono generare questa eterogeneità attraverso due meccanismi:

1. **Eterogeneità individuale**: Individui variano nella loro infectiosità (carica virale) e nel numero di contatti (introvertiti vs estroversi, lavoratori da remoto vs lavoratori a contatto con pubblico).

2. **Eventi stocastici**: Anche con individui identici, la casualità nei pattern di contatto genera clustering. Un individuo che per caso partecipa a un evento con molte persone (conferenza, matrimonio, servizio religioso) in una finestra temporale di elevata infectiosità può generare un SSE.

Le implicazioni per il controllo sono profonde: strategie che mirano a prevenire SSE (limitazioni su assembramenti di grandi dimensioni, contact tracing rapido per identificare e isolare contatti di casi anche prima che diventino sintomatici) possono essere disproportionatamente efficaci rispetto al loro "costo" in termini di libertà individuali o impatto economico.

Diffusione culturale: linguaggi, religioni e tecnologie come fenomeni analoghi

L'universalità matematica della propagazione

Una delle scoperte più affascinanti della modellistica di diffusione è che le stesse equazioni matematiche che descrivono la propagazione di patogeni si applicano, con sorprendente fedeltà, alla diffusione di innovazioni tecnologiche, lingue, religioni e pratiche culturali. Questa universalità non è accidentale ma riflette strutture causali profonde: in tutti questi casi, l'adozione di una novità (che sia un patogeno, una tecnologia o una credenza) avviene attraverso "contagio" sociale, ovvero trasferimento da individui adottatori a individui non-adottatori attraverso contatti o comunicazione.

Il parallelismo formale è immediato. Consideriamo la diffusione di una innovazione tecnologica (ad esempio, l'adozione di smartphone in una popolazione). Definiamo N(x,y,t) la densità di adottatori e S(x,y,t) = N_tot - N la densità di non-adottatori, dove N_tot è la densità di popolazione totale. L'equazione per N è:

$\partial N/\partial t = \beta\, N\, (N_{tot} - N) / N_{tot} + D\, \nabla^2 N$

che è formalmente identica all'equazione per gli infetti in un modello SIR, con "guarigione" assente ($\gamma = 0$) poiché le innovazioni non vengono tipicamente "abbandonate" nelle fasi iniziali di diffusione rapida. Il parametro β rappresenta ora il tasso di "contagio sociale": la probabilità per unità di tempo che un non-adottatore diventi adottatore per influenza di un adottatore.

Riscrivendo in termini della frazione di adottatori $n = N / N_{tot}$, otteniamo l'equazione logistica spaziale:

$\partial n/\partial t = r\, n\, (1 - n) + D\, \nabla^2 n$

dove $r = \beta\, N_{tot}$ è il tasso di crescita massimo. Questa equazione, come discusso precedentemente, ammette fronti viaggianti con velocità $v = 2\sqrt{(rD)}$, fornendo una previsione testabile per la velocità di propagazione geografica di innovazioni.

La transizione neolitica: il fronte agricolo attraverso l'Europa

La transizione neolitica, ovvero la diffusione dell'agricoltura e dell'allevamento dal Medio Oriente attraverso l'Europa tra circa 9000 e 5000 anni prima del presente, rappresenta probabilmente il caso meglio documentato di applicazione riuscita di modelli di reazione-diffusione a fenomeni culturali. L'agricoltura fu "inventata" indipendentemente in diverse regioni del mondo (Mezzaluna Fertile, Cina, Mesoamerica, Ande, Sahel africano), ma la sua diffusione successiva seguì pattern spaziali notevolmente regolari che suggeriscono fortemente processi di diffusione piuttosto che invenzioni indipendenti multiple.

Per l'Europa, il database più completo comprende oltre 1500 siti archeologici datati con radiocarbonio, permettendo di mappare con precisione il tempo di arrivo dell'economia neolitica (coltivazione di cereali, allevamento di ovini e bovini, ceramica) in diverse località. L'analisi di questi dati, iniziata da Ammerman e Cavalli-Sforza negli anni '70 e raffinata continuamente da allora, rivela:

1. **Fronte coerente**: Le date di arrivo formano isocrone (linee di uguale età) approssimativamente concentriche con origine nell'Anatolia centrale. Il fronte avanza

in tutte le direzioni con velocità approssimativamente costante nel tempo.

2. **Velocità media**: La velocità media di avanzamento è di circa 1,0 ± 0,2 chilometri all'anno, con variazioni geografiche: più rapida nelle pianure fertili (fino a 1,5 km/anno), più lenta in regioni montuose o con clima sub-ottimale (0,5-0,7 km/anno).

3. **Discontinuità minori**: Alcune regioni mostrano "salti" dove l'agricoltura appare quasi simultaneamente in località distanti centinaia di chilometri, suggerendo possibili migrazioni marittime a lunga distanza (ad esempio, la rapida neolitizzazione delle coste occidentali del Mediterraneo).

Il meccanismo di diffusione è stato oggetto di dibattito intenso. Due modelli estremi sono:

- **Demic diffusion**: Agricoltori neolitici si espandono demograficamente occupando gradualmente territori precedentemente abitati da cacciatori-raccoglitori mesolitici, che vengono assimilati o spostati. In questo scenario, è la popolazione stessa che si muove.

- **Cultural diffusion**: Le popolazioni indigene mesolitiche adottano l'agricoltura per contatto con vicini neolitici, senza sostanziale movimento di persone.

Le evidenze genetiche moderne, basate su DNA antico estratto da resti scheletrici, hanno largamente risolto questo dibattito in favore della demic diffusion, almeno come meccanismo dominante. Le popolazioni europee moderne mostrano contributi genetici significativi da popolazioni agricole anatoliche che si espansero in Europa nel Neolitico, sebbene ci sia anche continuità con popolazioni mesolitiche locali, suggerendo un processo misto con componenti sia demiche che culturali.

Applicando il modello di reazione-diffusione, possiamo stimare i parametri demografici. Con $v = 1$ km/anno e assumendo un tasso di crescita demografica neolitico $r = 0{,}03$/anno (corrispondente a un tasso di crescita del 3% annuo, plausibile per popolazioni con agricoltura in espansione in territori fertili e poco sfruttati), otteniamo un coefficiente di diffusione:

$$D = v^2 / (4r) = (1 \text{ km/anno})^2 / (4 \times 0{,}03/\text{anno}) \approx 8{,}3 \text{ km}^2/\text{anno}$$

La dispersione media in una generazione di durata $T_{gen} \approx 25$ anni è quindi:

$$\sigma = \sqrt{(2 D T_{gen})} = \sqrt{(2 \times 8{,}3 \text{ km}^2/\text{anno} \times 25 \text{ anni})} \approx 20 \text{ km}$$

Questo valore corrisponde alla dispersione di figli rispetto al luogo di nascita dei genitori e concorda con stime antropologiche dirette per società pre-industriali.

Diffusione di lingue e linguistica quantitativa

La diffusione di lingue attraverso lo spazio geografico segue anch'essa pattern che possono essere modellati con equazioni di reazione-diffusione, sebbene con complessità aggiuntive dovute a fenomeni di competizione tra lingue e di formazione di barriere linguistiche.

Un modello semplice per due lingue in competizione (ad esempio, una lingua invasiva A e una lingua locale B) è dato da equazioni di Lotka-Volterra spaziali:

$\partial n_A/\partial t = r_A n_A (1 - n_A - \alpha n_B) + D_A \nabla^2 n_A$

$\partial n_B/\partial t = r_B n_B (1 - n_B - \beta n_A) + D_B \nabla^2 n_B$

dove n_A e n_B sono le densità (o frazioni) di parlanti delle due lingue, r_A e r_B sono i tassi intrinseci di crescita (che possono incorporare sia crescita demografica che conversione linguistica), e α e β sono coefficienti di competizione che quantificano quanto la presenza di parlanti di una lingua ostacola l'espansione dell'altra.

Se la lingua A è più competitiva ($r_A > r_B$, o $\alpha < \beta^{-1}$), essa tende a soppiantare B. Il fronte di avanzamento della lingua A ha velocità:

$v = \sqrt{(4 D_A r_A (1 - \alpha (r_B/r_A)))}$

che è positiva (espansione di A) se $r_A > \alpha r_B$. Questo modello cattura fenomeni osservati come l'espansione di lingue indo-europee attraverso l'Europa (correlata con l'espansione agricola neolitica secondo l'ipotesi di Renfrew), o l'espansione più recente di lingue coloniali (spagnolo, inglese, francese) nelle Americhe, Africa e Asia.

Un'applicazione quantitativa è la ricostruzione della dispersione delle lingue bantu nell'Africa sub-sahariana, un processo iniziato circa 5000 anni fa e culminato 1000-1500 anni fa con l'occupazione di vasti territori dall'Africa centrale fino al Sud Africa. Dati linguistici (numero di differenze lessicali tra lingue bantu, che forniscono un "orologio molecolare" linguistico) e archeologici (date di arrivo di ceramiche associate a parlanti bantu) permettono di mappare il fronte di espansione.

L'analisi rivela una velocità media di espansione di circa 0,3-0,5 km/anno, più lenta della transizione neolitica europea, compatibile con la combinazione di crescita demografica (favorita dall'adozione di agricoltura e metallurgia del ferro) e migrazione in ambienti spesso più ostili (foreste equatoriali) o già densamente popolati (da cacciatori-raccoglitori Khoi-San nel Sud Africa).

Diffusione di religioni: il caso del Cristianesimo e dell'Islam

Le religioni, come le lingue, si diffondono attraverso conversione che può essere modellata come contagio sociale. Un modello applicabile è quello epidemiologico SIR modificato, dove S rappresenta non-credenti, I rappresenta credenti "missionari" attivamente impegnati in proselitismo, e R rappresenta credenti "passivi" che mantengono la fede ma non convertono attivamente altri.

Per le prime fasi di diffusione del Cristianesimo nell'Impero Romano (I-IV secolo d.C.), dati storici sulla frazione di cristiani in diverse regioni e tempi permettono calibrazioni

quantitative. Stark (1996) ha stimato che la popolazione cristiana crebbe da circa 1000 individui nel 40 d.C. a circa 6 milioni nel 300 d.C., una crescita esponenziale con tasso medio $r \approx 3{,}4\%$ per anno, corrispondente a un raddoppio ogni 20 anni circa.

La diffusione geografica seguì principalmente le reti urbane dell'Impero, con città connesse da strade romane come nodi. Un modello metapopolazionale su questa rete cattura la propagazione da città a città, con tassi di "contagio" proporzionali al traffico lungo le strade (misurato indirettamente da distanze e dimensioni delle città).

Similmente, l'espansione territoriale dell'Islam nel VII-VIII secolo (dalla Penisola Arabica attraverso il Medio Oriente, Nord Africa e fino alla Penisola Iberica e all'Asia Centrale) mostra componenti sia di conquista militare (che può essere modellata con fronti viaggianti dove la "popolazione" è la dimensione degli eserciti) sia di conversione religiosa successiva delle popolazioni locali (modellabile con equazioni tipo SIR).

Le velocità di espansione territoriale furono notevolmente rapide: circa 3000 km in 100 anni verso ovest (da Medina a Cordoba) e simili distanze verso est (fino alla Valle dell'Indo), corrispondendo a velocità medie di circa 30 km/anno per il fronte militare. La conversione religiosa delle popolazioni conquistate fu generalmente più lenta, estendendosi su secoli, con tassi che variavano fortemente geograficamente a seconda di fattori politici, economici e sociali locali.

Diffusione di innovazioni tecnologiche moderne

In epoche più recenti, la diffusione di innovazioni tecnologiche fornisce casi di studio con dati quantitativi molto più ricchi. Esempi classici includono:

- **Telefoni**: Diffusione da pochi adottatori alla fine del XIX secolo a saturazione quasi completa della popolazione nei paesi sviluppati entro la metà del XX secolo. La velocità di diffusione accelerò drasticamente con miglioramenti tecnologici (automazione, riduzione costi) e sviluppo dell'infrastruttura di rete.

- **Automobili**: Adozione iniziata nei primi anni del XX secolo, raggiungendo saturazione di massa dopo la Seconda Guerra Mondiale grazie alla produzione di massa fordista e allo sviluppo di reti stradali.

- **Internet e tecnologie digitali**: Diffusione estremamente rapida negli anni '90 e 2000, con pattern geografici correlati fortemente a sviluppo economico e infrastrutture di telecomunicazioni.

- **Smartphone**: Forse la diffusione più rapida di una tecnologia complessa nella storia, da prodotto di nicchia nel 2007 (lancio di iPhone) a penetrazione maggioritaria globale entro 10-15 anni.

Per queste innovazioni moderne, modelli logistici spaziali catturano bene le curve di adozione aggregate a livello nazionale o regionale, ma la diffusione geografica è complicata da eterogeneità enorme nei tassi di adozione correlati a fattori socioeconomici piuttosto che a semplice vicinanza geografica. Modelli più sofisticati incorporano reti sociali: l'adozione è

influenzata da connessioni sociali (amici, colleghi) piuttosto che da pura prossimità spaziale, portando a pattern di diffusione non contigui ma "saltanti" attraverso comunità socialmente connesse ma geograficamente distanti.

Bayesian inference: stimare parametri da dati spazio-temporali

Il problema inverso: dai dati osservati ai parametri del modello

Un challenge fondamentale in epidemiologia matematica è il problema inverso: dato un set di osservazioni spazio-temporali dell'epidemia (ad esempio, numero di casi riportati per regione e per settimana), inferire i parametri del modello sottostante (β, γ, D, e possibilmente loro variazioni spaziali e temporali). Questo problema è intrinsecamente difficile per diverse ragioni:

1. **Sottodeterminazione**: I dati sono spesso limitati e rumorosi, mentre il numero di parametri può essere grande (specialmente in modelli con eterogeneità spaziale). Molte configurazioni di parametri possono produrre output compatibili con i dati entro gli errori di misura.

2. **Osservabilità parziale**: Molte quantità rilevanti (numero di infetti effettivi, in contrasto con casi diagnosticati) non sono direttamente osservabili. La frazione di infezioni che viene rilevata (Infection Detection Rate) è spesso incerta e variabile nel tempo e nello spazio.

3. **Non-linearità**: Le equazioni epidemiologiche sono fortemente non-lineari, rendendo la landscape di verosimiglianza complessa con potenzialmente molti minimi locali.

4. **Stocasticità**: Come discusso precedentemente, le fluttuazioni stocastiche sono rilevanti specialmente per piccoli numeri, rendendo necessario un framework probabilistico piuttosto che deterministico.

Il framework bayesiano fornisce un approccio sistematico a questo problema. L'idea fondamentale è trattare i parametri θ = {β, γ, D, ...} come variabili aleatorie con distribuzioni di probabilità. Prima di osservare i dati, abbiamo una distribuzione a priori P(θ) che codifica le nostre conoscenze e incertezze iniziali. Dopo aver osservato i dati D (ad esempio, serie temporali di casi per diverse regioni), aggiorniamo le nostre credenze usando il teorema di Bayes:

$$P(\theta \mid D) = [P(D \mid \theta)\, P(\theta)] / P(D)$$

dove $P(\theta \mid D)$ è la distribuzione a posteriori dei parametri dati i dati, $P(D \mid \theta)$ è la verosimiglianza (probabilità di osservare i dati dati i parametri), e $P(D)$ è l'evidenza totale, che funge da costante di normalizzazione.

Costruzione della verosimiglianza per dati spazio-temporali

Per concretizzare, consideriamo il caso in cui i dati consistono in conteggi settimanali di casi C_i(t) per diverse regioni i = 1, ..., N_reg e settimane t = 1, ..., T. Assumiamo che i casi riportati siano una frazione ρ dei veri infetti prevalenti, e che questa osservazione sia soggetta a rumore poissoniano:

C_i(t) ~ Poisson(ρ I_i(t))

dove I_i(t) è il numero di infetti previsti dal modello nella regione i al tempo t, che dipende dai parametri θ. La verosimiglianza totale è quindi:

P(D | θ) = ∏_i ∏_t [exp(-ρ I_i(t)) (ρ I_i(t))^(C_i(t))] / [C_i(t)!]

Per calcolare questa verosimiglianza, dobbiamo:

1. Simulare il modello epidemiologico con parametri θ per ottenere traiettorie I_i(t) per tutte le regioni e tempi.

2. Valutare la probabilità poissoniana per ciascuna osservazione.

3. Moltiplicare le probabilità (o, equivalentemente in scala logaritmica, sommare le log-verosimiglianze).

La distribuzione a priori P(θ) deve codificare vincoli fisici (ad esempio, β > 0, γ > 0, D ≥ 0) e informazioni da studi precedenti (ad esempio, se il periodo infettivo γ^(-1) per una malattia è noto essere attorno a 5-10 giorni da studi clinici, possiamo usare una distribuzione a priori per γ concentrata attorno a γ ≈ 0,1 - 0,2 per giorno).

Algoritmi di campionamento: Markov Chain Monte Carlo

Poiché la distribuzione a posteriori è tipicamente complessa e ad alta dimensionalità, il calcolo diretto (ad esempio, valutando P(θ | D) su una griglia fine nello spazio dei parametri) è computazionalmente proibitivo. Metodi di Markov Chain Monte Carlo (MCMC) forniscono un'alternativa: costruire una catena di Markov che ha P(θ | D) come distribuzione stazionaria e campionare da questa catena per ottenere un insieme di campioni approssimativamente distribuiti secondo la posteriori.

L'algoritmo più comune è Metropolis-Hastings:

1. Inizializzare la catena con un valore θ_0 (ad esempio, estratto dalla a priori o scelto da stime preliminari).

2. Ad ogni passo k, proporre un nuovo valore θ' dalla distribuzione di proposta Q(θ' | θ_k) (tipicamente una distribuzione gaussiana centrata su θ_k).

3. Calcolare la probabilità di accettazione: α = min(1, [P(θ' | D) Q(θ_k | θ')] / [P(θ_k | D) Q(θ' | θ_k)]) Usando il teorema di Bayes, questo diventa: α = min(1, [P(D | θ') P(θ') Q(θ_k | θ')] / [P(D | θ_k) P(θ_k) Q(θ' | θ_k)])

4. Accettare la proposta ($\theta_{k+1} = \theta'$) con probabilità α, altrimenti rifiutare ($\theta_{k+1} = \theta_k$).

5. Ripetere per molte iterazioni (tipicamente 10^4 - 10^6) fino a che la catena converge alla distribuzione stazionaria.

Algoritmi più sofisticati come Hamiltonian Monte Carlo (HMC) utilizzano informazioni sul gradiente della log-posteriori per proporre mosse che seguono le direzioni di alta probabilità, migliorando drasticamente l'efficienza del campionamento.

Applicazioni: inferenza dei parametri per COVID-19

Durante la pandemia di COVID-19, metodi bayesiani sono stati ampiamente applicati per stimare parametri epidemiologici chiave da dati in evoluzione rapida. Un esempio paradigmatico è il lavoro di Flaxman et al. (2020), che ha utilizzato un modello gerarchico bayesiano per stimare gli effetti di diversi interventi non-farmaceutici (lockdowns, chiusura scuole, divieti di assembramenti) sulla trasmissione in 11 paesi europei durante le prime ondate di marzo-maggio 2020.

Il modello assume che il numero di riproduzione effettivo R_t in ciascun paese evolva nel tempo secondo:

$$R_t = R_0 \exp(-\Sigma_j \alpha_j I_j(t))$$

dove $I_j(t)$ è un indicatore binario per l'intervento j attivo al tempo t, e α_j quantifica l'efficacia dell'intervento j nel ridurre la trasmissione. I parametri da inferire includono R_0 per ciascun paese e gli α_j condivisi tra paesi (assumendo che un intervento come la chiusura delle scuole abbia efficacia simile ovunque, modulo variazione stocastica).

La verosimiglianza è costruita collegando R_t al numero di morti attesi (variabile osservata, ritenuta più affidabile dei casi per via di testing limitato nelle prime fasi):

$$\text{Morti}_t = \text{IFR} \times \Sigma_\tau \text{Infezioni}_{t-\tau} p_\tau$$

dove IFR è il tasso di fatalità per infezione, e p_τ è la distribuzione del tempo dall'infezione alla morte.

Il campionamento MCMC produce distribuzioni a posteriori per R_0 e α_j. I risultati suggeriscono che i lockdowns completi sono stati l'intervento più efficace, riducendo R_t di un fattore stimato attorno a 2-3, mentre interventi più limitati (chiusura scuole, divieto assembramenti) hanno avuto effetti moderati ma comunque significativi.

Sfide e limitazioni

Nonostante la loro potenza, i metodi bayesiani affrontano sfide significative:

1. **Costo computazionale**: Simulare modelli epidemiologici complessi (specialmente ABM con milioni di agenti) per ciascuna valutazione della verosimiglianza rende il

campionamento MCMC proibitivamente costoso. Metodi di emulazione (surrogati basati su machine learning che approssimano il modello) sono sempre più utilizzati.

2. **Scelta delle a priori**: Risultati possono essere sensibili alle scelte di distribuzioni a priori, specialmente quando i dati sono limitati. "Uninformative priors" non sono sempre neutri e possono introdurre bias sottili.

3. **Identifiabilità**: Alcuni parametri possono essere praticamente non-identificabili dai dati disponibili (ad esempio, β e γ compaiono spesso solo nella combinazione $R_0 = \beta/\gamma$, rendendo impossibile stimarli separatamente senza informazioni aggiuntive sulla distribuzione dei periodi infettivi).

Nonostante queste difficoltà, l'inferenza bayesiana rimane lo strumento d'elezione per quantificare incertezze e integrare diverse fonti di informazione (dati epidemiologici, sierologici, genomici, di mobilità) in stime coerenti e probabilisticamente rigorose.

Critical slowing down: segnali di early warning di soglie epidemiche

Fenomenologia delle transizioni critiche

Molti sistemi complessi, dalle popolazioni ecologiche ai mercati finanziari, alle dinamiche climatiche, esibiscono transizioni critiche: cambiamenti qualitativi bruschi in comportamento innescati dal lento attraversamento di una soglia in un parametro di controllo. In epidemiologia, la transizione più fondamentale è quella tra il regime sub-critico ($R_0 < 1$, epidemia non sostenuta) e super-critico ($R_0 > 1$, epidemia esponenziale).

Vicino a questa soglia, il sistema esibisce fenomeni di **critical slowing down**: il tempo caratteristico per rispondere a perturbazioni diverge. Matematicamente, linearizzando le equazioni SIR attorno allo stato di equilibrio endemico (I^*, S^*), otteniamo equazioni per piccole perturbazioni δI, δS:

$$d(\delta I)/dt \approx (\beta S^* - \gamma)\, \delta I + \beta I^* \delta S$$

$$d(\delta S)/dt \approx -\beta S^* \delta I$$

L'autovalore dominante λ di questo sistema linearizzato governa il rilassamento: perturbazioni decadono come $e^{(\lambda t)}$. Vicino alla soglia critica, $\lambda \to 0$, quindi il tempo di rilassamento $\tau = 1/|\lambda|$ diverge.

Un modo equivalente di pensare a questo fenomeno è in termini di potenziale: il sistema può essere descritto come una particella in un pozzo di potenziale $V(I)$, dove minima di V corrispondono a stati stazionari. Avvicinandosi alla transizione critica, il pozzo diventa sempre più piatto, e quindi una particella nel pozzo risponde sempre più lentamente a spinte esterne, impiegando tempi sempre più lunghi per tornare all'equilibrio.

Indicatori di early warning: variance e autocorrelazione

Il critical slowing down si manifesta in diversi indicatori statistici osservabili nelle serie temporali del sistema, che possono fungere da early warning signals (EWS) di un'imminente transizione critica:

1. **Aumento della varianza**: Vicino alla transizione, fluttuazioni stocastiche vengono amplificate poiché il sistema risponde lentamente. La varianza Var(I) aumenta seguendo approssimativamente: $\mathrm{Var}(I) \propto 1 / |R_0 - 1|$ quindi diverge avvicinandosi a $R_0 = 1$ da entrambi i lati.

2. **Aumento dell'autocorrelazione**: Il tempo di decorrelazione aumenta, quindi misurazioni consecutive diventano sempre più correlate. L'autocorrelazione a lag-1 è: $\rho_1 = \mathrm{Corr}(I_t, I_{t-\Delta t}) \approx \exp(-|\lambda| \Delta t) \to 1$ quando $\lambda \to 0$

3. **Flickering**: Il sistema può oscillare tra stati diversi con frequenza crescente, poiché anche perturbazioni piccole possono spostarlo temporaneamente da un bacino di attrazione all'altro.

4. **Aumento della skewness**: La distribuzione di probabilità di I può diventare asimmetrica, con una coda allungata verso valori elevati, indicando crescente probabilità di escursioni estreme.

Applicazioni pratiche: monitoraggio di epidemie emergenti

L'idea di utilizzare EWS per anticipare outbreak epidemici è estremamente attraente da un punto di vista di sanità pubblica: se potessimo rilevare segnali che un'epidemia sta per emergere prima che ciò avvenga effettivamente, potremmo implementare misure preventive tempestive.

Applicazioni pratiche includono:

- **Sorveglianza della malaria**: In regioni endemiche dove la malaria è normalmente sotto controllo ($R_0 \approx 1$), cambiamenti climatici stagionali o interruzioni di programmi di controllo possono spingere R_0 sopra la soglia. Analisi di serie temporali settimanali di incidenza hanno mostrato aumenti di varianza e autocorrelazione settimane prima di outbreak documentati in alcune regioni dell'Africa e dell'Asia.

- **Epidemie di influenza aviaria**: Monitoraggio di popolazioni di uccelli selvatici e domestici per rilevare aumenti di variabilità nell'incidenza che potrebbero segnalare l'emergenza di ceppi virali con aumentata trasmissibilità.

- **Malattie infettive (re)emergenti**: Per patogeni come Ebola o MERS che causano outbreak sporadici, analisi retrospettive hanno suggerito che aumenti di fluttuazioni nei casi sporadici potrebbero aver preceduto outbreak maggiori, sebbene il piccolo numero di casi renda l'analisi statistica difficile.

Limitazioni e caveat

Nonostante il loro appeal teorico, gli EWS affrontano sfide sostanziali nella pratica:

1. **Richiesta di dati lunghi**: Rilevare trend in varianza o autocorrelazione richiede serie temporali lunghe (tipicamente >100 punti temporali) con misurazione consistente. Molti sistemi di sorveglianza epidemiologica non forniscono dati di qualità sufficiente.

2. **Falsi positivi**: Aumenti temporanei di variabilità possono avvenire per ragioni non correlate a transizioni critiche (ad esempio, cambiamenti nei protocolli di reporting, epidemie locali non correlate). Il tasso di falsi allarmi può essere elevato.

3. **Ritardo**: Anche quando EWS sono rilevabili, il "preavviso" fornito può essere troppo breve per implementare interventi efficaci. In alcuni casi, i segnali diventano chiari solo quando la transizione è già in corso.

4. **Assunzioni di stazionarietà**: La teoria degli EWS assume che il sistema sia lentamente forzato verso una biforcazione mantenendo altrimenti proprietà costanti. Epidemie reali avvengono in contesti non-stazionari con stagionalità, trend demografici e cambiamenti comportamentali continui.

Ricerca in corso cerca di rafforzare gli EWS incorporando informazioni aggiuntive (dati genomici sul patogeno, dati di mobilità, misure di rete sociale) per migliorare specificità e sensibilità. L'integrazione di EWS in sistemi di early warning multimodale che combinano diversi indicatori rimane un'area attiva di sviluppo.

Superspreading events: distribuzioni heavy-tailed delle infezioni secondarie

Caratterizzazione quantitativa dell'eterogeneità individuale

Come accennato precedentemente, una caratteristica universale di molte epidemie è l'estrema eterogeneità nel numero di infezioni secondarie generate da diversi individui infetti. Mentre il numero di riproduzione di base R_0 rappresenta la media, la distribuzione completa P(Z) dove Z è il numero di infezioni secondarie per caso può essere molto dispersa.

La distribuzione più comunemente usata per modellare questa eterogeneità è la binomiale negativa:

$$P(Z = k) = [\Gamma(k + \kappa) / (\Gamma(\kappa)\, k!)] \times [R_0/(R_0 + \kappa)]^k \times [\kappa/(R_0 + \kappa)]^\kappa$$

dove κ (spesso chiamato k nella letteratura epidemiologica) è il parametro di dispersione. Il valore atteso è $E[Z] = R_0$ e la varianza è $Var[Z] = R_0 (1 + R_0/\kappa)$. Per $\kappa \to \infty$, la distribuzione diventa poissoniana (eterogeneità minima); per $\kappa \to 0$, diventa estremamente dispersa con la maggioranza dei casi generando zero infezioni secondarie e una minoranza generando molte.

Stime empiriche di κ per diverse malattie rivelano variabilità enorme:

- **SARS-CoV-1 (SARS 2003)**: κ ≈ 0,16, indicando estrema eterogeneità. Circa l'80% dei casi non trasmise a nessuno, mentre il restante 20% fu responsabile di tutti i cluster.

- **MERS**: κ ≈ 0,25, simile a SARS, con numerosi superspreading events documentati (ad esempio, outbreak ospedalieri in Arabia Saudita e Corea del Sud).

- **Ebola (epidemia 2014-2016)**: κ ≈ 0,10-0,20, con trasmissione concentrata in cerimonie funebri tradizionali e contesti ospedalieri con controllo inadeguato delle infezioni.

- **SARS-CoV-2 (COVID-19)**: κ ≈ 0,10-0,50 a seconda della fase epidemica e del contesto. Analisi di contact tracing dettagliati hanno identificato numerosi SSE associati a cori, palestre, bar, e riunioni religiose.

- **Influenza stagionale**: κ ≈ 1-5, indicando eterogeneità moderata, più vicina a una distribuzione poissoniana.

Meccanismi biologici e comportamentali

L'eterogeneità nelle infezioni secondarie può derivare da diverse fonti:

1. **Variabilità biologica individuale**: Individui variano nella loro carica virale (viral load), che determina l'infectiosità. Fattori genetici, stadio dell'infezione, e condizioni immunitarie influenzano la carica virale. Per SARS-CoV-2, misurazioni hanno mostrato che la carica virale può variare di 5-6 ordini di grandezza tra individui.

2. **Eterogeneità nei contatti**: Il numero di contatti stretti varia enormemente: alcuni individui (lavoratori a contatto con pubblico, persone socialmente molto attive) hanno decine di contatti quotidiani, mentre altri (anziani isolati, lavoratori da remoto) ne hanno pochissimi. Questa eterogeneità può seguire distribuzioni scale-free con code pesanti.

3. **Contesti ad alto rischio**: Certi ambienti facilitano trasmissione: spazi chiusi mal ventilati, attività che generano aerosol (cantare, esercizio fisico intenso), procedure mediche che generano aerosol (intubazioni). Un individuo infetto che partecipa a attività in tali contesti ha probabilità molto maggiore di generare molte infezioni secondarie.

4. **Timing**: La probabilità di trasmissione varia nel corso dell'infezione. Per molte malattie, esiste un picco di infectiosità poco prima o subito dopo l'inizio dei sintomi. Un individuo che per caso ha molti contatti durante questo periodo critico genererà più infezioni secondarie di uno che ha gli stessi contatti ma distribuiti diversamente nel tempo.

Implicazioni per strategie di controllo

L'esistenza di superspreading ha implicazioni profonde per il controllo epidemico:

1. **Contact tracing è più efficace**: Quando la trasmissione è concentrata in pochi eventi, identificare e isolare i contatti di ciascun caso prima che diventino a loro volta infettivi può interrompere catene di trasmissione molto più efficacemente che in scenari dove ogni caso genera poche infezioni distribuite omogeneamente. La frazione di trasmissioni che deve essere tracciata per portare R_eff sotto 1 è minore quando la dispersione è alta.

2. **Backward tracing**: Oltre a tracciare i contatti di un caso (forward tracing), identificare la fonte di infezione (backward tracing) diventa cruciale. Poiché un caso potrebbe essere parte di un cluster generato da un superspreader, identificare quel superspreader e i suoi altri contatti può prevenire molte infezioni secondarie. Studi su COVID-19 hanno mostrato che backward tracing può essere 2-3 volte più efficace del solo forward tracing.

3. **Targetizzazione di eventi ad alto rischio**: Vietare o limitare eventi di massa, migliorare ventilazione in spazi chiusi, e implementare misure specifiche per contesti ad alto rischio (ospedali, case di cura, carceri) può avere impatto sproporzionato rispetto a restrizioni generalizzate.

4. **Stocasticità degli outbreak**: Quando κ è piccolo, la maggior parte delle introduzioni di un patogeno in una nuova area non genera outbreak locali (si estinguono stocasticamente), ma le poche che lo fanno possono essere esplosive. Questo rende la predizione difficile ma suggerisce anche che controlli ai confini (screening viaggiatori, quarantene) possono essere efficaci: anche se alcuni casi infetti passano, molti non genereranno outbreak locali.

Modellazione matematica di superspreading

Per incorporare superspreading nei modelli, diverse modifiche al framework standard SIR sono possibili:

Approccio 1: Distribuzione esplicita di eterogeneità

Dividere la popolazione infetta in classi I_l con diversi livelli di infectiosità $l = 1, 2, ..., L$. Ciascuna classe ha tasso di trasmissione β_l:

$\partial S/\partial t = -S \Sigma_l \beta_l I_l$

$\partial I_l/\partial t = f_l (S \Sigma_{l'} \beta_{l'} I_{l'}) - \gamma_l I_l$

dove f_l è la frazione di nuovi infetti che entra nella classe l. Scegliendo appropriatamente β_l e f_l, si può generare qualsiasi distribuzione desiderata di infezioni secondarie.

Approccio 2: Modelli stratificati per attività

Stratificare la popolazione per livello di attività sociale (misurato da numero di contatti). Se a_i è il tasso di contatto per la classe i, allora:

$\partial S_i/\partial t = -a_i S_i \Sigma_j a_j I_j / \Sigma_j a_j N_j$

$\partial I_i/\partial t = a_i S_i \Sigma_j a_j I_j / \Sigma_j a_j N_j - \gamma I_i$

Questo modello cattura l'intuizione che individui altamente attivi (a_i grande) hanno sia maggiore probabilità di acquisire infezione che di trasmetterla.

Approccio 3: Agent-based models con eterogeneità individuale

Assegnare a ciascun agente attributi estratti da distribuzioni: numero di contatti ~ distribuzione power-law, infectiosità ~ distribuzione lognormale. Simulare esplicitamente ogni evento di contatto e trasmissione. Questo approccio è computazionalmente costoso ma cattura realisticamente la stocasticità e l'eterogeneità.

Validazione e confronto modelli-dati: un case study completo

Metodologia di validazione rigorosa

La validazione di modelli epidemiologici spaziali richiede confronti quantitativi tra predizioni del modello e dati osservati che vadano oltre semplici valutazioni qualitative. Un framework rigoroso include:

1. **Metriche di accuratezza predittiva**: Quantificare quanto bene il modello predice osservazioni out-of-sample (non usate per calibrazione). Metriche comuni includono:
    - Root Mean Squared Error (RMSE): $RMSE = \sqrt{[\Sigma_i (O_i - P_i)^2 / N]}$ dove O_i sono osservazioni e P_i predizioni.
    - Mean Absolute Percentage Error (MAPE): $MAPE = (100/N) \Sigma_i |O_i - P_i| / O_i$
    - Log-likelihood o devianza per modelli probabilistici.
2. **Confronto di distribuzioni**: Non solo medie ma distribuzioni complete. Test statistici come Kolmogorov-Smirnov, chi-quadro, o analisi di quantili per verificare se le distribuzioni predette corrispondono alle osservate.

3. **Pattern spaziali**: Confrontare non solo le magnitudini aggregate ma anche i pattern geografici. Metriche di correlazione spaziale, confronti di hotspots, analisi di cluster.

4. **Timing**: Accuratezza nel predire quando l'epidemia arriva in diverse località, quando raggiunge il picco, quando decade. Errori mediani e distribuzioni di errori di timing.

5. **Sensibilità e robustezza**: Valutare come le predizioni cambiano variando parametri entro intervalli plausibili. Modelli robusti dovrebbero essere relativamente insensibili a

incertezze parametriche moderate.

Case study: Modellazione dell'epidemia di colera ad Haiti (2010-2011)

L'epidemia di colera che colpì Haiti dopo il terremoto devastante del gennaio 2010 fornisce un case study eccezionale per validazione di modelli spaziali, grazie a dati dettagliati sulla progressione spazio-temporale e una letteratura estensiva di studi modellistici.

Contesto storico: Il colera era assente da Haiti da oltre un secolo quando, nell'ottobre 2010, un outbreak esplosivo iniziò nella valle del fiume Artibonite, regione centrale del paese. L'analisi genetica del ceppo di Vibrio cholerae identificò una corrispondenza stretta con ceppi dell'Asia meridionale, suggerendo introduzione antropogenica (probabilmente da peacekeepers nepalesi delle Nazioni Unite). Da questo focolaio iniziale, il colera si diffuse rapidamente attraverso tutto Haiti, raggiungendo la capitale Port-au-Prince entro due settimane e coprendo tutto il paese entro due mesi.

Dati disponibili: Il Ministero della Sanità haitiano, supportato da organizzazioni internazionali, raccolse dati giornalieri su:

- Numero di casi sospetti e confermati per ciascuno degli 11 dipartimenti di Haiti
- Distribuzione spaziale di casi a livello di comune (140 comuni)
- Morti per colera (case fatality rate variò tra 1-5% a seconda di accesso a trattamento)
- Accesso a acqua potabile e servizi sanitari per regione

Modelli sviluppati: Diversi gruppi di ricerca svilupparono modelli concorrenti:

1. **Modello metapopolazionale (Rinaldo et al. 2012)**: Haiti divisa in comuni, ciascuno con dinamica SIRI locale (Suscettibili-Infetti-Rimossi-Infetti di nuovo, poiché immunità al colera decade nel tempo). Coupling tra comuni proporzionale a flussi idrici lungo fiumi e mobilità umana stimata da gravity models. Parametri: R_0^(locale) variabile geograficamente in funzione di accesso a acqua pulita; diffusività D stimata da dati di mobilità; tasso di decadimento immunità $1/\tau$ con $\tau \approx 3$-5 anni.

2. **Modello SEIR con transmission attraverso ambiente acquatico (Tuite et al. 2011)**: Incorpora esplicitamente il reservoir ambientale di vibrioni nel bacino idrico. Gli umani si infettano bevendo acqua contaminata e contribuiscono alla contaminazione attraverso scarico di feci. Equazioni:

   $dS/dt = -\lambda_H S - \lambda_W S$ $dE/dt = \lambda_H S + \lambda_W S - \sigma E$ $dI/dt = \sigma E - \gamma I$ $dR/dt = \gamma I$ $dW/dt = \xi I - \mu_W W$

   dove $\lambda_H = \beta I/N$ è il tasso di trasmissione umano-umano diretto, $\lambda_W = \eta W/(K + W)$ è il tasso di trasmissione da acqua contaminata (con risposta saturante), W è la concentrazione di vibrioni nell'acqua, ξ è il tasso di contribuzione di infetti al reservoir acquatico, e μ_W è il tasso di decadimento di vibrioni.

3. **Agent-based model con mobilità realistica (Chao et al. 2011)**: Popolazione di Haiti rappresentata come ~9 milioni di agenti individuali distribuiti geograficamente

secondo censimento. Mobilità diurna verso centri urbani, mercati, fonti d'acqua. Trasmissione attraverso contatto in questi luoghi. Incorpora eterogeneità socioeconomica (accesso a acqua pulita varia da <10% in zone rurali remote a >70% in zone urbane centrali).

Risultati di validazione: I tre modelli, pur essendo strutturalmente diversi, produssero predizioni notevolmente consistenti quando calibrati ai primi 30 giorni di dati e poi usati per predire l'evoluzione successiva:

- **Predizioni di casi totali**: Tutti e tre i modelli predissero tra 500.000 e 800.000 casi cumulativi nei primi 6 mesi (dato osservato: ~650.000 casi riportati, con sottoregistrazione stimata portando il totale vero a ~800.000-1.000.000).

- **Pattern spaziali**: Correlazioni spaziali tra incidenze predette e osservate per comune: r^2 = 0,65-0,75, indicando accordo sostanziale nei pattern geografici. Tutti i modelli identificarono correttamente le regioni ad alta incidenza (valle Artibonite, Port-au-Prince, regione settentrionale).

- **Timing**: Errori mediani nel predire data di arrivo in diversi dipartimenti: 3-7 giorni. Il modello metapopolazionale con diffusione lungo fiumi performò meglio per dipartimenti connessi idricamente al focolaio iniziale, mentre l'ABM con mobilità performò meglio per dipartimenti connessi principalmente da strade.

- **Efficacia di interventi controfattuali**: I modelli furono usati per simulare scenari "what-if": quale sarebbe stato l'impatto di distribuzione massiccia di cloro per trattamento acqua, o di campagne di vaccinazione rapida? Predizioni variarono significativamente tra modelli (discrepanze fino a fattore 2 nell'efficacia stimata), riflettendo incertezze strutturali. Tuttavia, tutti concordarono che interventi precoci (entro 2-3 settimane dall'inizio) avrebbero potuto ridurre il carico di malattia di 40-60%, mentre interventi tardivi (dopo 2 mesi) avrebbero avuto impatto limitato (riduzione 10-20%).

Lezioni apprese: Questo caso di studio illustra sia le potenzialità che le limitazioni della modellistica:

- Modelli diversi possono produrre predizioni aggregate simili nonostante differenze strutturali, suggerendo robustezza di alcune conclusioni.
- Predizioni dettagliate (distribuzioni spaziali fini, timing preciso) hanno maggiori incertezze che predizioni aggregate.
- Incertezze parametriche (R_0 esatto, distribuzione di periodi latenti e infettivi) contribuiscono meno all'incertezza predittiva che incertezze strutturali (quale meccanismo di trasmissione dominante, come modellare mobilità).
- Validazione continua con dati emergenti permette raffinamenti iterativi, migliorando accuratezza nel tempo.

Conclusioni: prospettive future e frontiere aperte

La modellistica matematica della diffusione spaziale di epidemie, innovazioni e credenze ha compiuto progressi straordinari nelle ultime decadi, evolvendosi da descrizioni qualitative a framework quantitativi predittivi che informano decisioni di politica sanitaria globale. Le equazioni di reazione-diffusione, i modelli compartimentali spaziali, gli approcci basati su reti e le simulazioni agent-based forniscono strumenti complementari che catturano diversi aspetti della complessità intrinseca di questi fenomeni.

Tuttavia, sfide sostanziali rimangono aperte e definiscono le frontiere della ricerca futura:

1. Integrazione multi-scala: Epidemie reali operano su scale spaziali che spaziano da metri (trasmissione all'interno di edifici) a migliaia di chilometri (diffusione intercontinentale) e scale temporali da ore (esposizione e infezione) a anni (immunità di popolazione, evoluzione virale). Sviluppare modelli che integrano coerentemente queste scale rimane un challenge computazionale e concettuale.

2. Accoppiamento con evoluzione patogenica: Patogeni evolvono durante la diffusione spaziale, con possibile emergenza di varianti più trasmissibili, virulente, o capaci di evadere immunità. La pandemia di COVID-19 ha drammaticamente illustrato l'importanza di questo accoppiamento. Modelli che integrano dinamiche epidemiologiche spaziali con filodinamica (ricostruzione di alberi evolutivi da sequenze genomiche) sono ancora agli inizi.

3. Comportamenti adattivi e feedbacks sociali: Gli umani non sono particelle passive ma agenti che modificano comportamenti in risposta alla percezione di rischio. Durante epidemie, le persone riducono volontariamente contatti, adottano misure protettive, o al contrario sviluppano "fatigue" se restrizioni durano a lungo. Questi feedbacks comportamentali possono alterare profondamente le traiettorie epidemiche ma sono difficili da modellare predittivamente.

4. Data integration e assimilazione: Con la proliferazione di sorgenti dati (genomica, mobilità da smartphone, social media, dati clinici elettronici, sorveglianza ambientale), la sfida diventa integrare efficacemente queste informazioni eterogenee in modelli coerenti. Tecniche di data assimilation sviluppate in meteorologia e oceanografia sono sempre più adattate a epidemiologia, ma rimangono challenge statistici e computazionali.

5. Equità e giustizia nella risposta epidemica: Modelli tradizionali ottimizzano per minimizzare morti o infezioni totali, ma non considerano esplicitamente distributioni di impatti. Epidemie colpiscono disproportionatamente popolazioni vulnerabili (poveri, minoranze, anziani). Sviluppare framework di controllo ottimale che bilanciano efficienza con equità è una frontiera importante con implicazioni etiche profonde.

6. Preparedness per pandemie future: La frequenza di emergenza di patogeni zoonotici con potenziale pandemico (SARS, MERS, COVID-19, Ebola, Zika) sottolinea l'urgenza di sistemi di sorveglianza globale e capacità di risposta rapida. Modelli predittivi di rischio che identificano hotspots geografici di spillover (interfacce umano-animale ad alto rischio) possono guidare sorveglianza targetizzata.

Le geografie del contagio, intese come studio rigoroso dei pattern spazio-temporali di diffusione, si posizionano all'intersezione di matematica applicata, epidemiologia, geografia, scienze sociali e computational science. I progressi futuri richiederanno collaborazioni

interdisciplinari sempre più strette e lo sviluppo di una nuova generazione di scienziati capaci di navigare fluidamente tra questi domini. La posta in gioco - la capacità di anticipare, mitigare e controllare le prossime pandemie che inevitabilmente emergeranno - non potrebbe essere più alta.

Approfondimenti avanzati: teoria matematica dei fronti epidemici

Analisi di stabilità e perturbazioni dei fronti viaggianti

La teoria matematica dei fronti viaggianti nelle equazioni di reazione-diffusione costituisce uno dei risultati più eleganti e profondi della modellistica epidemiologica spaziale. Oltre alla semplice esistenza di fronti con velocità $v = 2\sqrt{(rD)}$, l'analisi di stabilità rivela proprietà notevoli che hanno conseguenze pratiche per la prevedibilità delle epidemie reali.

Consideriamo perturbazioni trasversali al fronte epidemico. Se il fronte principale si propaga nella direzione x con profilo $I(x - vt)$, possiamo studiare cosa accade a piccole deformazioni nella direzione y perpendicolare. Linearizzando attorno alla soluzione di fronte e cercando perturbazioni della forma $\delta I(x,y,t) = \varphi(x - vt) \exp(iky + \lambda t)$, dove k è il numero d'onda trasversale, otteniamo una relazione di dispersione $\lambda(k)$ che determina se perturbazioni con diversi k crescono o decadono.

Per il modello di Fisher-Kolmogorov ($\partial I/\partial t = rI + D\nabla^2 I$ per I piccolo), l'analisi rivela che:

$\lambda(k) = -Dk^2$ per k piccolo

Questo risultato negativo ($\lambda < 0$) indica che perturbazioni trasversali decadono: il fronte è linealmente stabile e tende a raddrizzarsi. La scala di lunghezza caratteristica su cui irregolarità trasversali vengono smussate è $l = \sqrt{(D/|\lambda|)} \approx \sqrt{(D/v)} \times L$ dove L è la lunghezza caratteristica longitudinale del fronte. Per epidemie tipiche, questo implica che fronti epidemici diventano sorprendentemente regolari su scale di centinaia di chilometri, nonostante le irregolarità locali dovute a eterogeneità geografiche.

Tuttavia, quando il modello completo non-lineare è considerato (includendo la saturazione $S \to 0$ dietro il fronte), possono emergere instabilità più sottili. In particolare, per alcuni parametri, il fronte può sviluppare una instabilità di tipo Turing, generando pattern spaziali periodici di alta e bassa densità di infetti. Questo fenomeno, sebbene raro in epidemie umane reali, è stato osservato in epidemie di insetti e in modelli teorici con multiple classi di infetti.

Fronti epidemici in domini limitati e geometrie complesse

La maggior parte della teoria classica dei fronti viaggianti assume domini spaziali infiniti o semi-infiniti. Nella realtà, le epidemie si propagano in territori geograficamente limitati: isole, continenti, paesi. La geometria finita introduce effetti cruciali.

Consideriamo un'epidemia che si propaga in un dominio rettangolare di larghezza W e lunghezza L >> W, iniziando da un'estremità. Se W è sufficientemente piccolo (W < W_critico ≈ πλ dove λ = √(D/r) è la lunghezza caratteristica), il fronte non può stabilizzarsi e l'epidemia si propaga con velocità ridotta o addirittura si estingue. Questo effetto di "channel confinement" è stato osservato in epidemie che si propagano lungo valli fluviali strette: la geometria confinata rallenta la propagazione rispetto alle predizioni per dominio illimitato.

Per domini con geometria complessa (ad esempio, territori costieri irregolari, arcipelaghi), la velocità effettiva di propagazione dipende dalla tortuosità del percorso accessibile. Se d_geo(A,B) è la distanza geodetica (lungo percorsi accessibili) tra punti A e B, mentre d_eucl(A,B) è la distanza euclidea diretta, il rapporto τ = d_geo/d_eucl quantifica la tortuosità. La velocità apparente osservata misurando la distanza euclidea è v_app = v/τ, apparendo più lenta del vero tasso di diffusione lungo percorsi accessibili.

Un caso particolare importante è quello delle epidemie su reti fluviali dendritiche. Un fiume con affluenti forma una struttura ad albero, e la propagazione di patogeni waterborne (come il colera) lungo questa rete segue dinamiche governate dalla geometria della rete stessa. Modelli che incorporano esplicitamente la struttura di rete fluviale mostrano che la velocità di propagazione dipende non solo dai parametri epidemiologici ma anche dalla lunghezza totale della rete e dal grado di ramificazione. Per reti altamente ramificate, diverse branches possono essere invase quasi simultaneamente una volta che il patogeno raggiunge punti di biforcazione, generando accelerazioni apparenti della diffusione.

Transizioni dimensionali e scaling universale

Un fenomeno teorico affascinante emerge considerando la dimensione spaziale d. Le equazioni di reazione-diffusione assumono forma identica in d = 1, 2, o 3 dimensioni (con l'opportuna definizione del laplaciano), ma le proprietà dei fronti cambiano qualitativamente.

La velocità minima del fronte v_min = 2√(rD) è indipendente dalla dimensione, ma la dinamica dei fronti irregolari e stocastici mostra scaling diverso. In d = 1 (propagazione lungo una linea, ad esempio una strada), fluttuazioni stocastiche generano irregolarità nel fronte con ampiezza che cresce come √t. In d = 2 (propagazione su un piano), l'ampiezza delle irregolarità cresce più lentamente, come t^(1/3) secondo la teoria di Kardar-Parisi-Zhang. In d ≥ 3, le irregolarità crescono ancora più lentamente.

Questa differenza ha conseguenze pratiche: epidemie che si propagano essenzialmente in una dimensione (lungo reti stradali o fluviali in territori altrimenti poco accessibili) mostrano variabilità spaziale maggiore e sono meno prevedibili che epidemie che si propagano in due dimensioni su territori densamente popolati e ben connessi.

La dimensione effettiva di propagazione non è sempre uguale alla dimensione geometrica dello spazio. Popolazioni distribuite in modo molto eterogeneo (ad esempio, concentrate in città connesse da reti di trasporto attraverso territori vuoti) possono avere dimensione effettiva frazionaria. La dimensione di Hausdorff del supporto della popolazione e la dimensione spettrale del grafo di connettività determinano il comportamento di scaling. Questo framework di "geometrie frattali per epidemie" è stato applicato per comprendere la diffusione su reti di trasporto aereo globali, che hanno struttura effettivamente di dimensione molto più bassa di d = 2 a causa della concentrazione di flussi su pochi hub principali.

Modelli stocastici spaziali avanzati: oltre Poisson e binomiale negativa

Processi punto spaziali e kernel di dispersione

I modelli compartimentali trattano densità continue di individui, mentre la realtà consiste di individui discreti in posizioni specifiche. I processi punto spaziali forniscono un framework matematico rigoroso per descrivere configurazioni spaziali discrete.

Un processo punto è specificato da una intensità $\lambda(x,y)$ che determina la densità attesa di punti (individui) in ciascuna località. Per epidemie, possiamo definire intensità separate $\lambda_S(x,y,t)$, $\lambda_I(x,y,t)$, $\lambda_R(x,y,t)$ per suscettibili, infetti e rimossi. La dinamica temporale è governata da transizioni stocastiche:

- Infezione di un suscettibile in (x,y): tasso proporzionale a $\lambda_S(x,y) \iint K(x-x', y-y') \lambda_I(x',y') dx' dy'$ dove $K(\Delta x, \Delta y)$ è un kernel di trasmissione che quantifica la probabilità che un infetto in (x',y') trasmetta a un suscettibile in (x,y) come funzione della separazione spaziale.

- Recupero di un infetto in (x,y): tasso $\gamma \lambda_I(x,y)$

Il kernel K può assumere diverse forme funzionali che riflettono diversi meccanismi di trasmissione:

Kernel esponenziale: $K(r) = (\alpha/2\pi) \exp(-\alpha r)$, appropriato per trasmissioni che decadono esponenzialmente con distanza, tipico di trasmissione per contatto diretto con mobilità limitata. Il parametro α determina la scala spaziale: $1/\alpha$ è la distanza caratteristica di trasmissione.

Kernel power-law: $K(r) = A/(r^v + r_0^v)$, dove $v > 2$ per integrabilità. Questo kernel con code pesanti cattura trasmissioni a lunga distanza occasionali (viaggiatori che si infettano e poi viaggiano lontano prima di trasmettere). Valori empirici per v tipicamente tra 2 e 4 sono stati stimati per diverse malattie.

Kernel gaussiano: $K(r) = (1/2\pi\sigma^2) \exp(-r^2/2\sigma^2)$, appropriato quando la trasmissione è mediata da diffusione gaussiana (random walk) degli individui. Il parametro σ^2 è la varianza della dispersione e si relaziona al coefficiente di diffusione come $D \approx \sigma^2/(2\tau)$ dove τ è l'intervallo temporale caratteristico.

Per stimare questi kernel da dati empirici, si utilizzano coppie di casi infetto-infettore quando disponibili da contact tracing. Se (x_i, t_i) è la posizione e tempo di infezione dell'individuo i e l'infettore è identificato come individuo j con (x_j, t_j), la separazione spaziale $r_{ij} = |x_i - x_j|$ fornisce un campione dalla distribuzione K(r). Analizzando molte coppie, si può ricostruire la forma funzionale di K.

Studi su influenza stagionale hanno stimato kernel con scala spaziale tipica $1/\alpha \approx 3$-10 km, coerente con mobilità quotidiana limitata. Per SARS-CoV-1, analisi di cluster in Singapore e

Hong Kong hanno rivelato kernel con componente a breve raggio dominante (>80% di trasmissioni entro 1 km) ma code significative fino a decine di chilometri, riflettendo superspreading events occasionali in località distanti.

Coalescing random walks e sistemi di particelle interagenti

Un approccio alternativo modella esplicitamente ogni individuo come una particella che esegue un random walk nello spazio, con interazioni che causano transizioni di stato. Il modello più semplice, noto come contact process spaziale, opera su un reticolo:

- Ciascun sito del reticolo può essere occupato da un individuo suscettibile o infetto (assumendo densità bassa, un sito ha al massimo un individuo).
- Individui infetti "generano" nuovi infetti in siti vicini con tasso β (tentando di infettare vicini suscettibili).
- Individui infetti "muoiono" (diventano rimossi e lasciano il sito vuoto) con tasso γ.
- Individui possono migrare a siti vicini vuoti con tasso μ.

Questo modello, nonostante la sua semplicità, esibisce una transizione di fase da un regime sub-critico dove l'infezione si estingue esponenzialmente rapidamente a un regime super-critico dove l'infezione persiste e si diffonde indefinitamente. La soglia critica β_c dipende dalla geometria del reticolo e dal tasso di migrazione μ.

Un risultato notevole è che, nel regime super-critico e nel limite di scala appropriato (scaling spaziale e temporale congiunti), il contact process converge alle equazioni di reazione-diffusione deterministiche. Questo fornisce una giustificazione microscopica rigorosa per l'uso di modelli a campo medio continui: essi emergono come limiti deterministici di processi stocastici microscopici.

Varianti più complesse includono multiple specie interagenti (modellando vettori e ospiti per malattie vettoriali), competizione tra ceppi diversi, e interazioni non-locali (salti a lunga distanza). L'analisi di questi modelli richiede tecniche sofisticate dalla teoria dei sistemi di particelle interagenti, inclusi metodi di accoppiamento, disuguaglianze di correlazione, e approssimazioni di campo medio.

Epidemie su reticoli random: percolazione di bootstrap e modelli di soglia

Un'estensione rilevante per modellare trasmissioni che richiedono esposizioni multiple è la percolazione di bootstrap. In questo modello, un nodo del reticolo diventa "infetto" se e solo se almeno k dei suoi vicini sono già infetti, dove $k \geq 2$ è una soglia.

Questo cattura fenomeni come:

- Malattie che richiedono dose infettiva minima (esposizione a un singolo virione potrebbe essere insufficiente; servono esposizioni ripetute o dose maggiore).
- Adozione di innovazioni che richiede rinforzo sociale (individui adottano una nuova tecnologia solo se una frazione sostanziale dei loro contatti l'ha già adottata).
- Credenze religiose o politiche che si diffondono attraverso convincimento che richiede influenza da multiple fonti.

L'analisi della percolazione di bootstrap su reticoli regolari rivela che per $k \geq 2$, la transizione percolativa può essere discontinua (transizione di primo ordine): esiste una densità critica di siti inizialmente attivi sotto la quale nulla si propaga, e sopra la quale improvvisamente una frazione finita del reticolo diventa attiva. Questo contrasta con la percolazione ordinaria ($k = 1$) che ha transizione continua (secondo ordine).

Per reti random con distribuzione di grado $P(k)$, la condizione per percolazione di bootstrap è più complessa. Definendo φ come la frazione di nodi inizialmente attivi, la condizione per propagazione globale dipende da k e dalla distribuzione dei gradi. Per $k = 2$ e reti Erdős-Rényi (distribuzione di grado poissoniana), la soglia è $\varphi_c \approx 1 - 1/\langle k \rangle$ dove $\langle k \rangle$ è il grado medio. Per reti scale-free con $\gamma < 3$, la soglia può essere sostanzialmente più bassa, ma rimane finita a differenza della percolazione ordinaria dove $\varphi_c \to 0$.

Applicazioni pratiche includono la modellazione di campagne di vaccinazione: se l'immunità da vaccino richiede richiami multipli, o se la compliance dipende da pressione sociale (più vicini vaccinati aumentano probabilità che un individuo si vaccini), la dinamica segue modelli di percolazione di bootstrap piuttosto che percolazione semplice, con implicazioni diverse per le strategie ottimali.

Dinamiche evolutive e geografie filogenetiche

Accoppiamento tra diffusione spaziale ed evoluzione molecolare

Le epidemie non sono statiche geneticamente: i patogeni evolvono continuamente, accumulando mutazioni nel loro genoma durante la replicazione. La diffusione geografica e l'evoluzione molecolare sono intrinsecamente accoppiate, dando origine al campo della filogeografia: l'uso di alberi filogenetici (che rappresentano relazioni evolutive tra sequenze virali campionate) per inferire movimenti geografici e ricostruire storici spaziali di epidemie.

Il framework concettuale parte dall'osservazione che sequenze virali campionate in diverse località e tempi portano informazione sia sul tempo (attraverso il numero di mutazioni accumulate, che agisce come "orologio molecolare") sia sulla geografia (attraverso la struttura dell'albero: se sequenze da località A sono annidate all'interno di un clade di sequenze da località B nell'albero filogenetico, ciò suggerisce trasmissione da B ad A).

Modelli matematici formali di filogeografia integrano:

1. Un modello di evoluzione molecolare (tipicamente modelli a tempo continuo come HKY85 o GTR che descrivono tassi di mutazione tra nucleotidi).

2. Un modello di struttura demografica che governa come ramificazioni si accumulano nell'albero (coalescent process per popolazioni costanti, birth-death process per popolazioni in crescita esponenziale).

3. Un modello di diffusione geografica che descrive transizioni di lignaggi tra località. Il modello più comune è un processo markoviano a tempo continuo dove lignaggi migrano tra N località con matrice di tassi Q_{ij} (tasso di migrazione da località i a

località j).

Data una collezione di sequenze con località e date di campionamento, algoritmi bayesiani (implementati in software come BEAST) campionano dall'insieme di alberi filogenetici compatibili e ricostruzioni geografiche, quantificando incertezza attraverso la distribuzione a posteriori.

Applicazione: ricostruzione filogeografica di Ebola in Africa Occidentale

L'epidemia di Ebola del 2014-2016 in Africa Occidentale fornisce un case study illuminante. Gire et al. (2014) e successivi studi sequenziarono centinaia di genomi di virus Ebola campionati da pazienti in Guinea, Liberia e Sierra Leone attraverso i 18 mesi dell'epidemia.

L'analisi filogenetica rivelò:

1. **Origine unica**: Tutti i virus dell'epidemia discendono da un singolo evento di spillover zoonotico (probabilmente da pipistrelli frugívori) in Guinea orientale nel dicembre 2013. Questo è evidente dalla monofilia (singola origine) del clade dell'epidemia 2014-2016 nell'albero filogenetico globale di Ebola.

2. **Diffusione geografica**: La filogeografia ricostruisce movimenti da Guinea inizialmente a Sierra Leone e Liberia tra marzo-maggio 2014, seguiti da trasmissioni multiple bidirezionali tra i tre paesi. Il numero stimato di introduzioni indipendenti tra paesi varia da 10 a 30 nei primi 6 mesi, con flusso netto da Guinea verso est (verso Sierra Leone) inizialmente, e successivamente bidirezionale.

3. **Tasso evolutivo**: L'orologio molecolare calibrato stimò un tasso evolutivo di circa 1,2 × 10^(-3) sostituzioni per sito per anno per Ebola virus, corrispondente a circa 24 sostituzioni nel genoma di 19kb per anno. Questo tasso è coerente con stime precedenti per altri filovirus.

4. **Variazione geografica in R_t**: Combinando dati filogenetici con dati epidemiologici, studi inferirono che il numero di riproduzione effettivo R_t variò sostanzialmente tra località e nel tempo, da valori >2 in fasi iniziali e in aree urbane dense a valori <1 in fasi tardive e dopo interventi intensivi.

5. **Selezione adattativa**: L'analisi rivelò evidenza limitata di selezione positiva, con la maggior parte dell'evoluzione consistente con evoluzione neutrale (drift genetico). Tuttavia, alcune mutazioni nella glicoproteina virale (coinvolta nell'ingresso cellulare) mostrarono segnali di selezione, potenzialmente riflettendo adattamento a trasmissione umano-umano.

Modelli di coalescenza strutturata spazialmente

Il coalescent è un modello stocastico fondamentale in genetica di popolazioni che descrive come lignaggi samplati convergono indietro nel tempo verso antenati comuni. Per

popolazioni spazialmente strutturate, il structured coalescent estende questo framework permettendo a lignaggi di migrare tra demi (subpopolazioni) mentre si traccia la loro genealogia indietro nel tempo.

Il tasso al quale due lignaggi nella stessa località coalescono (trovano un antenato comune) è inversamente proporzionale alla dimensione effettiva della popolazione locale N_e. Il tasso al quale un lignaggio migra da località i a località j è m_ij. La distribuzione degli alberi genealogici risultanti dipende da N_e e m_ij, permettendo inferenza di questi parametri demografici da dati genetici.

Per epidemie, il structured coalescent deve essere modificato per accomodare crescita demografica rapida (popolazioni non sono in equilibrio ma crescono esponenzialmente durante epidemia). Il modello appropriato è il structured birth-death process: lignaggi aumentano per "nascita" (nuove infezioni, tasso βS I/N) e diminuiscono per "morte" (recupero o mortalità, tasso γ). I lignaggi campionati (sequenze ottenute da pazienti) rappresentano un subset dell'albero di trasmissione completo.

Inferenza bayesiana su questo modello permette di stimare simultaneamente:

- Parametri epidemiologici (R_0^(locale) per ciascuna località, variazione temporale di R_t).
- Parametri di migrazione (matrice Q_ij di tassi di migrazione tra località).
- Albero filogenetico non osservato e storia geografica dei lignaggi.

Le applicazioni includono ricostruzioni dettagliate di epidemie di influenza stagionale attraverso diverse città, diffusione globale di HIV, e recentemente tracciamento quasi in tempo reale di SARS-CoV-2 durante COVID-19.

Evoluzione di virulenza in contesti spazialmente strutturati

La teoria evolutiva classica predice trade-offs tra trasmissibilità e virulenza: patogeni più virulenti causano malattia più severa ma possono ridurre opportunità di trasmissione (uccidendo o immobilizzando ospiti troppo rapidamente). In contesti spazialmente omogenei, questo trade-off seleziona per livelli intermedi di virulenza.

La struttura spaziale modifica questi trade-offs in modi sottili. Modelli teorici di Lion e Boots (2010) e altri hanno dimostrato che:

1. **Trasmissione locale favorisce virulenza elevata**: Se la trasmissione avviene principalmente tra vicini spaziali, ceppi virulenti possono prosperare localmente anche se uccidono rapidamente ospiti, poiché i vicini vengono infettati prima della morte dell'ospite. La competizione tra ceppi diventa localizzata, favorendo strategie "egoiste" ad alta virulenza.

2. **Dispersione a lunga distanza favorisce virulenza ridotta**: Ceppi che causano infezioni più lunghe (bassa virulenza) hanno maggiori opportunità di essere trasportati a lunga distanza da ospiti mobili, colonizzando nuove popolazioni suscettibili. Questo favorisce strategie "prudenti" a bassa virulenza.

3. **Eterogeneità spaziale in densità**: Regioni ad alta densità favoriscono ceppi ad alta trasmissibilità (anche se virulenti), mentre regioni a bassa densità favoriscono ceppi a lunga persistenza (bassa virulenza). L'invasione di ceppi può seguire un'onda con il ceppo ad alta virulenza che si propaga rapidamente attraverso regioni dense lasciando dietro sé popolazioni deplete, seguite da un'onda secondaria di ceppi a bassa virulenza che persistono in regioni sparse.

Evidenze empiriche per questi pattern provengono da studi su myxoma virus in conigli australiani: il virus, introdotto deliberatamente negli anni '50 per controllo biologico, inizialmente aveva virulenza estrema (>99% letalità). Nel corso di decenni, ceppi meno virulenti aumentarono in frequenza, ma la virulenza si stabilizzò a livelli intermedi (50-70% letalità) piuttosto che continuare a diminuire, coerente con modelli di trade-off spazialmente strutturati.

Epidemiologia delle malattie vettoriali: modelli spaziali Ross-MacDonald

Struttura matematica dei modelli con vettori espliciti

Le malattie trasmesse da vettori (zanzare, zecche, pulci) richiedono estensioni dei modelli SIR standard per incorporare esplicitamente la dinamica della popolazione vettoriale. Il framework Ross-MacDonald, sviluppato per la malaria ma applicabile a dengue, febbre gialla, Zika, e altre malattie vettoriali, divide entrambe le popolazioni (umana e vettoriale) in compartimenti.

Per la popolazione umana:

- S_h: suscettibili
- I_h: infetti
- R_h: recuperati (immuni)

Per la popolazione vettoriale (tipicamente solo femmine adulte che pungono):

- S_v: vettori suscettibili
- E_v: vettori esposti (infetti ma non ancora infettivi, durante periodo di incubazione estrinseco del parassita nel vettore)
- I_v: vettori infettivi

Le equazioni, nella versione spaziale, diventano:

$$dS_h/dt = -a\ b\ m\ I_v\ S_h / N_h + D_h\ \nabla^2 S_h$$

$$dI_h/dt = a\ b\ m\ I_v\ S_h / N_h - r\ I_h + D_h\ \nabla^2 I_h$$

$$dR_h/dt = r\ I_h + D_h\ \nabla^2 R_h$$

$$dS_v/dt = \Lambda - a\ c\ I_h\ S_v / N_h - \mu_v\ S_v + D_v\ \nabla^2 S_v$$

$dE_v/dt = a\, c\, I_h\, S_v / N_h - (v + \mu_v) E_v + D_v \nabla^2 E_v$

$dI_v/dt = v\, E_v - \mu_v I_v + D_v \nabla^2 I_v$

dove i parametri hanno significati specifici:

- a: tasso di puntura di zanzare (punture per zanzara per giorno)
- b: probabilità di trasmissione da vettore infettivo a umano per puntura
- c: probabilità di trasmissione da umano infetto a vettore per puntura
- $m = N_v/N_h$: rapporto vettori/umani
- r: tasso di recupero umano
- Λ: tasso di emersione di nuove zanzare adulte
- μ_v: tasso di mortalità vettoriale
- v: tasso di progressione da esposto a infettivo nel vettore (inverso del periodo di incubazione estrinseco)
- D_h, D_v: diffusività di umani e vettori rispettivamente

Il numero di riproduzione di base per questo sistema è:

$R_0 = (a^2\, b\, c\, m) / (r\, \mu_v) \times [v/(v + \mu_v)]$

che rivela la dipendenza quadratica dal tasso di puntura a (ogni ciclo di trasmissione richiede due punture: da umano a vettore e da vettore a umano) e la dipendenza lineare dal rapporto vettori/umani m.

Controllo vettoriale e strategie spazialmente ottimizzate

La dipendenza di R_0 dai parametri vettoriali offre opportunità di controllo. Interventi comuni includono:

1. **Riduzione della densità vettoriale** (ridurre m): eliminazione di siti di riproduzione (acqua stagnante), insetticidi ambientali. L'effetto su R_0 è lineare.

2. **Riduzione della longevità vettoriale** (aumento μ_v): insetticidi residuali, zanzariere trattate. L'effetto è più che lineare poiché μ_v appare al denominatore e influenza anche il termine $[v/(v+\mu_v)]$.

3. **Riduzione del tasso di puntura** (ridurre a): repellenti, zanzariere, aria condizionata. L'effetto è quadratico, potenzialmente molto efficace.

4. **Blocco della trasmissione parassitaria** (ridurre b o c): farmaci profilattici, vaccini che riducono infectiosità. Per malaria, farmaci come clorochina riducono c bloccando sviluppo del parassita nello stadio sanguigno che infetta zanzare.

La struttura spaziale introduce complessità addizionale nelle strategie di controllo. Se le risorse sono limitate (budget finito per insetticidi, numero limitato di operatori sanitari), dove dovrebbero essere concentrate geograficamente gli interventi per massimizzare l'impatto?

Studi di ottimizzazione spaziale usando simulazioni dettagliate di malaria in Africa sub-sahariana hanno rivelato principi generali:

- **Targetizzazione di hotspots di trasmissione**: In paesaggi eterogenei dove alcune località hanno capacità vettoriale molto elevata (presenza di corpi d'acqua permanenti, microclimi favorevoli), concentrare interventi in questi hotspots può ridurre la trasmissione regionale più efficacemente che distribuire uniformemente.

- **Creazione di barriere**: Posizionare fasce di controllo intensivo attorno a regioni ad alta incidenza può rallentare l'export di parassiti verso regioni adiacenti. Questo è analogo a creare firebreaks in controllo di incendi forestali.

- **Targeting di corridoi di mobilità**: Se la mobilità umana collega hotspots a regioni a bassa trasmissione, interventi lungo questi corridoi (ad esempio, distribuzione di zanzariere a lavoratori migranti) possono essere particolarmente efficaci.

Effetti climatici e nicchie ecologiche per trasmissione vettoriale

La dipendenza della trasmissione vettoriale da temperatura e precipitazioni genera nicchie ecologiche spazialmente delimitate. Per Anopheles gambiae, il principale vettore di malaria in Africa, la trasmissione richiede:

- Temperature tra 16°C e 34°C (sotto 16°C, lo sviluppo del parassita Plasmodium nel vettore è troppo lento; sopra 34°C, la mortalità vettoriale è eccessiva)
- Precipitazioni sufficienti per siti di riproduzione (>800 mm/anno in media) ma non continue (stagionalità crea siti temporanei che sono più produttivi)
- Umidità relativa >60% per sopravvivenza vettoriale

Mappando queste condizioni usando dati climatici e topografici, si possono delineare mappe di idoneità (suitability maps) che predico dove la trasmissione è possibile. Modelli meccanicistici più sofisticati integrano:

- Effetti non-lineari di temperatura su biologia vettoriale: il tasso di sviluppo larvale segue curve a campana con ottimi attorno a 28°C; la sopravvivenza adulta decresce esponenzialmente sopra 30°C; il periodo di incubazione estrinseco (1/v) decresce esponenzialmente con temperatura (legge di Arrhenius modificata).

- Dinamiche idrologiche: precipitazioni creano siti di riproduzione con lag temporale (giorni-settimane), che poi persistono per durate dipendenti da evaporazione e percolazione.

- Comportamenti vettoriali: alcune specie di Anopheles preferiscono pungere indoor (endofagiche), altre outdoor (exofagiche); alcune riposano indoor (endofiliche), altre outdoor (exofiliche). Questi comportamenti influenzano l'efficacia di interventi come zanzariere e spruzzamento insetticida residuale indoor.

L'integrazione di questi fattori in modelli spazialmente espliciti richiede accoppiamento con modelli climatici e idrologici. Un esempio è il Vectri model per malaria, che accoppia modelli di circolazione atmosferica regionale (fornendo precipitazioni e temperature ad alta risoluzione) con modelli di dinamica vettoriale e trasmissione, permettendo predizioni stagionali di rischio malarico con mesi di anticipo.

Cambiamenti climatici e shifting delle nicchie epidemiche

Il riscaldamento globale sta alterando le distribuzioni geografiche di vettori e, conseguentemente, delle malattie che trasmettono. Proiezioni per il XXI secolo suggeriscono:

- **Espansione poleward**: Regioni attualmente troppo fredde per trasmissione stabile (ad esempio, altopiani dell'Africa orientale sopra 2000 metri, Europa meridionale) potrebbero diventare idonee. Modelli predicono che popolazioni aggiuntive di centinaia di milioni di persone potrebbero essere esposte a rischio malarico entro fine secolo.

- **Contrazione in tropici caldi**: Paradossalmente, regioni attualmente calde potrebbero diventare troppo calde, con temperature estive eccedenti 35-40°C che rendono la trasmissione impossibile o fortemente stagionale.

- **Espansione altitudinale**: Regioni montuose tropicali, attualmente rifugi da malaria per temperature fresche in altitudine, vedranno spostamento verso l'alto delle fasce di trasmissione. Evidenze empiriche da Kenya e Etiopia mostrano già casi di malaria a altitudini precedentemente prive di trasmissione.

- **Intensificazione della stagionalità**: In regioni con trasmissione stagionale, le stagioni di trasmissione potrebbero allungarsi o accorciarsi a seconda dei cambiamenti in pattern di precipitazione.

Queste predizioni sono tuttavia soggette a incertezze sostanziali, derivanti da:

- Incertezze nei modelli climatici globali (diversi modelli predicono riscaldamento di 1,5-5°C entro 2100 a seconda di scenari di emissioni)
- Adattamenti umani (espansione di aria condizionata, miglioramenti abitativi, espansione di programmi di controllo)
- Adattamenti evolutivi di vettori e parassiti (selezione per tolleranza termica)

Nonostante queste incertezze, il consenso scientifico è che cambiamenti climatici stanno già influenzando e continueranno a influenzare grandemente le geografie delle malattie infettive.

Modellazione di pandemie in era di trasporti globali: il caso dell'influenza

Modelli globali multi-scala per influenza pandemica

L'influenza stagionale e pandemica fornisce un caso paradigmatico di malattia in cui i trasporti globali dominano la diffusione. A differenza di malattie come Ebola dove la trasmissione è limitata geograficamente da requisiti di contatto stretto, l'influenza si trasmette facilmente per via aerea attraverso goccioline respiratorie, e individui infetti sono mobili e frequentemente viaggiano durante il periodo infettivo.

Il Global Epidemic and Mobility Model (GLEAM), sviluppato da Balcan, Vespignani e collaboratori, rappresenta lo stato dell'arte per modellistica di influenza globale. L'architettura è gerarchicamente organizzata su tre scale:

Scala globale (103-104 km): Il mondo è diviso in ~3200 subpopolazioni corrispondenti approssimativamente a aree urbane e loro hinterland. Queste sono connesse da una rete di trasporto aereo con ~40000 rotte commerciali. I flussi passeggeri su ciascuna rotta sono calibrati da dati di International Air Transport Association (IATA), con ~3 miliardi di passeggeri annui totali.

Scala nazionale/regionale (10-100 km): All'interno di ciascun paese, subpopolazioni sono connesse da mobilità terrestre (pendolarismo giornaliero, viaggi su brevi distanze). Questa mobilità è modellata usando gravity models calibrati da dati di censimento su commuting:

$T_{ij} = K (N_i^{\alpha} N_j^{\beta}) / (d_{ij}^{\gamma}) \exp(-d_{ij}/\delta)$

con parametri α, β, γ, δ specifici per ciascuna regione geografica (i pattern di mobilità in Europa densamente popolata differiscono da quelli in Australia con vaste distanze).

Scala locale (<10 km): All'interno di ciascuna subpopolazione, si assume mixing omogeno o stratificato per età, con strutture di contatto derivate da survey sociologici (Polymod study e simili).

La dinamica epidemiologica usa un modello SLIR (Suscettibili-Latenti-Infetti-Rimossi) con stratificazione per età:

$dS_a/dt = -\lambda_a(t) S_a + \text{mobilità}$

$dL_a/dt = \lambda_a(t) S_a - \sigma L_a + \text{mobilità}$

$dI_a/dt = \sigma L_a - \gamma I_a + \text{mobilità}$

$dR_a/dt = \gamma I_a + \text{mobilità}$

dove l'indice a indica la classe di età, $\lambda_a(t) = \Sigma_{a'} \beta_{aa'} I_{a'}(t)/N$ è la forza di infezione che dipende dalla matrice di contatto $\beta_{aa'}$ (tassi di contatto tra età a e a'), $\sigma = 1/1{,}5$ giorni^{-1} è il tasso di progressione da latente a infettivo, e $\gamma = 1/3$ giorni^{-1} è il tasso di recupero.

Validazione con la pandemia di H1N1 del 2009

La pandemia di influenza H1N1 del 2009 fornisce un test ideale per questi modelli, poiché:

- Si diffuse globalmente in mesi, con dati dettagliati su timing di arrivo in diversi paesi

- Fu relativamente mite (case fatality rate ~0,02%, comparabile a influenza stagionale), quindi pochi paesi implementarono restrizioni di viaggio drastiche, permettendo ai modelli di testare predizioni in condizioni "naturali"
- Sequenziamento virale permise ricostruzioni filogenetiche dettagliate della diffusione

GLEAM fu utilizzato in tempo reale durante la pandemia per fornire proiezioni. Risultati chiave includono:

Timing globale: Il modello predisse che dopo l'emergenza in Messico (aprile 2009), il virus avrebbe raggiunto Europa e Asia entro 3-4 settimane (attraverso trasporto aereo), poi si sarebbe diffuso localmente. Le osservazioni confermarono: primi casi in Europa (Spagna, UK) riportati entro 2 settimane, Asia (Giappone, Corea) entro 3 settimane.

Sequenza di invasione: L'ordine in cui paesi furono invasi fu predetto con accuratezza sorprendente. Paesi con elevato traffico aereo da Nord America (UK, Spagna, Germania, Giappone) furono invasi prima; paesi con connessioni aeree limitate (molti paesi africani, isole del Pacifico) furono invasi tardivamente o evitarono completamente la prima ondata.

Picco di attacco: Le proiezioni per frazione cumulativa di popolazione infettata variarono da 20% a 40% a seconda di assunzioni su R_0 (stimato tra 1,4 e 1,8 da dati iniziali) e immunità preesistente in popolazione anziana (evidenze sierologiche suggerirono che individui nati prima del 1957 avevano immunità parziale, probabilmente da esposizione a ceppi H1N1 circolanti prima del 1957).

Efficacia di interventi: Simulazioni controfattuali valutarono scenari con restrizioni di viaggio (riduzioni del 90% di traffico aereo internazionale). Risultati mostrarono che tali restrizioni avrebbero potuto ritardare la diffusione globale di poche settimane ma non prevenirla, a meno di essere imposte precocissimamente (entro giorni dall'emergenza, praticamente irrealistico) e mantenute per durate estremamente lunghe (>6 mesi).

Variabilità spaziale di R_0 e immunità di popolazione

Un fenomeno rilevante per influenza pandemica è la variabilità geografica nel numero di riproduzione effettivo R_eff, che dipende non solo da R_0 intrinseco del virus ma anche da:

1. **Densità e struttura di contatto**: Aree urbane dense hanno R_eff più elevato che aree rurali sparse. Analisi per H1N1 stimarono R_eff ≈ 1,6-1,8 in città come Città del Messico, ma R_eff ≈ 1,2-1,4 in aree rurali messicane.

2. **Stagionalità climatica**: Influenza mostra stagionalità marcata in climi temperati (picco invernale) ma trasmissione più costante in tropici. Meccanismi ipotizzati includono effetti di umidità su stabilità virale in aerosol (umidità relativa 20-50% ottimale per trasmissione), comportamenti (più tempo indoor in inverno), e possibili effetti immunologici stagionali (vitamina D, infezioni respiratorie concorrenti).

3. **Immunità preesistente**: Popolazioni precedentemente esposte a ceppi antigenicamente simili hanno immunità parziale che riduce R_eff. Per H1N1 del 2009, individui anziani avevano immunità da ceppi H1N1 circolanti fino al 1957,

risultando in attack rates molto più bassi (5-10%) che in giovani adulti (20-30%).

Questi fattori generano geografie complesse di vulnerabilità. Modelli che incorporano eterogeneità spaziale in R_eff e immunità preesistente predicono pattern di diffusione più realistici che modelli omogenei. Per pandemie future, mappe di suscettibilità basate su sorveglianza sierologica (misurazioni di anticorpi in campioni rappresentativi di popolazione) possono identificare regioni ad alto rischio per prioritizzazione di interventi.

Matematica delle campagne di vaccinazione spazialmente ottimizzate

Teoria dei giochi evolutiva e free-riding

La vaccinazione presenta un dilemma sociale: dalla prospettiva dell'individuo, vaccinarsi comporta costi (tempo, possibili effetti collaterali, raramente complicazioni) mentre i benefici sono incerti (dipendono da quanti altri si vaccinano e dalla probabilità individuale di esposizione). Se molti altri si vaccinano, l'immunità di gregge protegge anche i non-vaccinati, incentivando free-riding.

Questo può essere formalizzato come un gioco evolutivo. Sia f la frazione di popolazione vaccinata. Il rischio di infezione per un individuo non-vaccinato decresce con f:

P_infezione(f) = P_0 × max(0, (R_0 (1-f) - 1) / (R_0 - 1))

dove P_0 è la probabilità di infezione se R_eff = R_0 (nessun vaccinato). Questa formula riflette che l'epidemia non avviene se R_eff = R_0(1-f) < 1, ovvero se f > f_crit = 1 - 1/R_0 (soglia di immunità di gregge).

Il payoff per vaccinarsi è: U_vax = -C_vax

dove C_vax è il costo della vaccinazione. Il payoff per non vaccinarsi è:

U_no-vax = -P_infezione(f) × C_malattia

dove C_malattia è il costo atteso della malattia (somma di costo monetario di trattamento, giorni di lavoro persi, rischio di complicazioni severe pesato per loro utilità negativa).

Un individuo razionale sceglie di vaccinarsi se U_vax > U_no-vax, ovvero se:

C_vax < P_infezione(f) × C_malattia

Questo definisce una frazione critica f* tale che per f < f*, gli individui sono incentivati a vaccinarsi (rischio è ancora elevato), mentre per f > f*, il free-riding diventa attrattivo.

Il problema è che f* < f_crit generalmente: l'equilibrio di Nash (dove nessun individuo ha incentivo unilaterale a cambiare strategia) porta a una frazione di vaccinati inferiore a quella

necessaria per immunità di gregge. Questo crea un "vaccine coverage gap" che può permettere outbreak.

Eterogeneità spaziale e strategie di targeting

La struttura spaziale introduce complessità addizionale. Se diverse regioni hanno densità variabili (e quindi $R_0^{(locale)}$ variabili), l'allocazione ottimale di vaccini limitati non è uniforme ma dovrebbe concentrarsi strategicamente.

Consideriamo due regioni: una urbana con alta densità ($R_0^{(urb)} = 3$) e una rurale con bassa densità ($R_0^{(rur)} = 1,5$). Supponiamo di avere vaccini sufficienti per coprire solo 50% della popolazione totale. Quale strategia è ottimale?

Strategia A (uniforme): Vaccinare 50% in entrambe le regioni.

- Regione urbana: $R_{eff}^{(urb)} = 3 \times 0,5 = 1,5 > 1$, epidemia avviene
- Regione rurale: $R_{eff}^{(rur)} = 1,5 \times 0,5 = 0,75 < 1$, epidemia bloccata

Strategia B (priorità urbana): Vaccinare 67% in urbano, 33% in rurale.

- Regione urbana: $R_{eff}^{(urb)} = 3 \times 0,33 = 1 \approx 1$, epidemia al bordo critico
- Regione rurale: $R_{eff}^{(rur)} = 1,5 \times 0,67 = 1 \approx 1$, epidemia al bordo critico

Se le popolazioni sono separate, strategia A è migliore (almeno la regione rurale è protetta). Ma se c'è mobilità tra regioni, outbreak nella regione urbana può re-infettare la regione rurale, rendendo strategia B potenzialmente superiore (riduce la fonte principale di infezioni).

Modelli di ottimizzazione che incorporano mobilità inter-regionale usano tecniche di programmazione lineare o non-lineare per determinare allocazioni ottimali. La funzione obiettivo tipicamente minimizza il numero atteso di infezioni totali:

$$\min_x \Sigma_i N_i I_i(x)$$

soggetto a vincoli $\Sigma_i N_i x_i \leq V_{tot}$ (budget vaccinale totale) e $0 \leq x_i \leq 1$ (la frazione vaccinata in regione i deve essere tra 0 e 1), dove $I_i(x)$ è la frazione cumulativa di infetti in regione i come funzione del vettore di coperture vaccinali $x = (x_1, ..., x_n)$.

Soluzioni numeriche per reti realistiche di città connesse da mobilità rivelano che allocazioni ottimali concentrano vaccini in hub con elevata connettività e densità, simile a strategie ottimali per il controllo discusse precedentemente.

Vaccinazione ad anello e contenimento localizzato

Una strategia alternativa, particolarmente rilevante per malattie con R_0 non estremamente elevato ($R_0 \approx 2$-5), è la vaccinazione ad anello (ring vaccination): identificare casi, tracciare tutti i loro contatti, e vaccinarli rapidamente prima che diventino infettivi. Iterando questo processo, si creano "anelli" di immunità attorno a ciascun caso che bloccano la trasmissione.

Questa strategia fu cruciale per l'eradicazione del vaiolo negli anni '70. Il vaiolo aveva $R_0 \approx 3$-5, quindi richiedeva copertura vaccinale di 67-80% per immunità di gregge. La vaccinazione di massa non era logisticamente fattibile in molte regioni endemiche. Invece, programmi di sorveglianza-contenimento identificavano casi rapidamente e vaccinavano tutti i contatti entro un raggio geografico definito (tipicamente tutti gli abitanti di un villaggio più villaggi vicini se vi era stata mobilità del caso).

La matematica della ring vaccination può essere analizzata come problema di percolazione su una rete sociale con interventi targetizzati. Se ciascun caso genera in media R_0 infezioni secondarie distribuite secondo una certa rete di contatti, e se una frazione q dei contatti è identificata e vaccinata prima di trasmettere, il numero effettivo di riproduzione diventa:

$$R_{eff} = R_0 (1 - q \eta)$$

dove η è l'efficacia vaccinale (frazione di vaccinati che diventano immuni). Per bloccare la trasmissione ($R_{eff} < 1$), è necessario:

$$q > (R_0 - 1) / (R_0 \eta)$$

Per $R_0 = 3$ e $\eta = 0{,}95$, questo richiede $q > 0{,}70$: identificare e vaccinare almeno 70% dei contatti. Questo è molto più gestibile logisticamente che vaccinare 67% dell'intera popolazione.

La componente spaziale emerge considerando che i "contatti" hanno distribuzione geografica. Per malattie con trasmissione principalmente locale, la maggioranza dei contatti sarà entro pochi chilometri del caso. Ring vaccination con raggio geografico appropriato (determinato dal kernel di dispersione $K(r)$ discusso precedentemente) cattura una frazione elevata dei contatti. Per malattie con trasmissione anche a lunga distanza (via viaggiatori), ring vaccination puramente geografica è insufficiente e deve essere complementata da tracciamento di contatti basato su interviste (dove il caso è stato, chi ha incontrato).

Patologie della mobilità umana: leggi di potenza e modelli non-markoviani

Evidenze empiriche per traiettorie umane

La modellistica tradizionale della mobilità umana assume spesso processi markoviani: la probabilità di un individuo di trovarsi in una località al tempo $t+1$ dipende solo dalla sua posizione al tempo t, non dalla storia precedente. Inoltre, molti modelli assumono che le distanze percorse seguono distribuzioni esponenziali o gaussiane, con conseguente prevalenza di spostamenti locali brevi.

Dati empirici da tracking GPS, celle telefoniche, e altre fonti hanno rivelato una realtà più complessa. Gli studi seminali di González, Hidalgo e Barabási (2008) analizzando trajectories di 100.000 utenti di telefonia mobile hanno dimostrato:

1. **Distribuzione power-law delle distanze**: La distribuzione P(Δr) delle distanze Δr percorse in singoli spostamenti segue approssimativamente:

   P(Δr) ∝ Δr^(-1-β)

   con esponente β ≈ 0,6-0,8. Questo implica una coda pesante: la maggioranza degli spostamenti è locale (<10 km), ma una frazione sostanziale (>1%) copre distanze >100 km. Contrasta significativamente con distribuzioni esponenziali o gaussiane che predicono probabilità trascurabili per spostamenti a lunga distanza.

2. **Alto grado di prevedibilità**: Nonostante la varietà di destinazioni visitate, le traiettorie individuali mostrano alto grado di regolarità. L'entropia di Shannon delle sequenze di località visitate è relativamente bassa, indicando che umani visitano ripetutamente un piccolo set di località (casa, lavoro, pochi luoghi ricreativi). Song et al. (2010) quantificarono una prevedibilità media di 93%: conoscendo la storia passata di un individuo, si può predire la sua località futura con accuratezza del 93%.

3. **Raggio di girazione**: La maggioranza degli individui ha un raggio di girazione r_g (distanza tipica dal baricentro delle località visitate) limitato: r_g < 10 km per >60% della popolazione. Tuttavia, la distribuzione di r_g è broad, con code che si estendono a centinaia di chilometri per viaggiatori frequenti, commuters a lunga distanza, e lavoratori migranti.

Levy flights e loro implicazioni epidemiologiche

Le distribuzioni power-law di distanze percorse suggeriscono che la mobilità umana può essere meglio modellata come Levy flight: un random walk dove le lunghezze dei passi sono estratte da una distribuzione power-law. In contrasto con random walks gaussiani (Brownian motion) dove la distanza media dal punto di origine cresce come √t, Levy flights con esponente α < 2 mostrano dispersione super-diffusiva con distanza media crescente come t^(1/α).

Per mobilità umana con β ≈ 0,7, l'esponente del Levy flight è α = β + 1 ≈ 1,7, implicando super-diffusione. Le conseguenze epidemiologiche sono profonde:

1. **Velocità di propagazione accelerata**: Fronti epidemici in popolazioni con mobilità Levy possono propagarsi più rapidamente che con mobilità gaussiana. Modelli teorici predicono velocità che crescono nel tempo come v(t) ∝ t^((α-1)/α), quindi per α = 1,7, v(t) ∝ t^0,41. Questo contrasta con fronti a velocità costante in modelli con diffusione gaussiana.

2. **Salti a lunga distanza**: Levy flights generano eventi rari ma impattanti di trasmissione a lunga distanza. Un individuo infetto può occasionalmente viaggiare centinaia di chilometri e innescare focolai secondari lontani dal fronte principale, generando pattern di diffusione "saltatorio" piuttosto che continuo.

3. **Difficoltà di contenimento**: Strategie di contenimento basate su cordoni geografici (quarantene di regioni) sono meno efficaci quando la mobilità include code pesanti, poiché anche con mobilità aggregata ridotta, eventi estremi di dispersione a lunga distanza continuano a verificarsi.

Modelli non-markoviani con memoria spaziale

La regolarità delle traiettorie umane (ritorno ripetuto a stessa località: casa, lavoro) suggerisce che la mobilità non è markoviana ma ha memoria. Modelli più realistici incorporano questa struttura:

Exploration and Preferential Return Model (EPR): Introdotto da Song et al., postula che ciascun individuo ha un set di località preferite che visita ripetutamente. Ad ogni passo temporale, con probabilità ρ, l'individuo esplora una nuova località scelta con probabilità proporzionale a distanza^(-α), altrimenti ritorna a una località già visitata con probabilità proporzionale al numero di visite passate (preferential return).

Questo modello riproduce caratteristiche empiriche chiave: distribuzioni power-law di distanze, alto grado di prevedibilità, e raggi di girazione con distribuzione ampia. Dal punto di vista epidemiologico, EPR implica che la rete di contatti di un individuo non è casuale ma strutturata attorno a pochi luoghi focali, generando clustering elevato e potenziale per superspreading in questi luoghi.

Modelli basati su gravità con inerzia temporale: Estensioni di gravity models introducono dipendenza dalla storia recente. La probabilità di viaggiare da i a j al tempo t dipende non solo da popolazioni e distanza ma anche da dove l'individuo è stato recentemente:

$$P(i \to j, t) \propto (N_j / d_{ij}^{\alpha}) \times \exp(w_{memoria} \cdot \Delta t_{ultima\text{-}visita\text{-}j})$$

dove $\Delta t_{ultima\text{-}visita\text{-}j}$ è il tempo dall'ultima visita a j, e $w_{memoria}$ è un peso che quantifica quanto fortemente visite passate influenzano scelte future. Valori positivi di $w_{memoria}$ generano comportamento "return-oriented", negativi generano "novelty-seeking".

Calibrazione su dati reali suggerisce $w_{memoria} > 0$ per la maggioranza della popolazione (propensione a ritornare a luoghi familiari), con eterogeneità sostanziale tra individui.

Sincronizzazione spaziale e onde epidemiche

Meccanismi di sincronizzazione tra popolazioni

Epidemie in popolazioni spazialmente separate ma accoppiate da mobilità possono esibire sincronizzazione: le dinamiche temporali (timing di picchi, oscillazioni stagionali) diventano correlate. Questo fenomeno, analogo alla sincronizzazione di oscillatori accoppiati in fisica, emerge naturalmente da modelli metapopolazionali.

Consideriamo due popolazioni 1 e 2, ciascuna con dinamica SIR locale ma accoppiate da migrazione con tasso m:

$dI_1/dt = \beta S_1 I_1 / N_1 - \gamma I_1 + m(I_2 - I_1)$

$dI_2/dt = \beta S_2 I_2 / N_2 - \gamma I_2 + m(I_1 - I_2)$

Anche se le due popolazioni hanno condizioni iniziali diverse (epidemia inizia prima in popolazione 1), il coupling via migrazione tende a sincronizzare le dinamiche. Per coupling debole (m piccolo rispetto a β e γ), l'analisi lineare di stabilità rivela che la differenza $\Delta I = I_1 - I_2$ decade esponenzialmente con tasso $\propto m$:

$\Delta I(t) \approx \Delta I(0) \exp(-2m\, t)$

quindi la scala temporale di sincronizzazione è $\tau_{sync} \approx 1/(2m)$. Per m = 0,01 giorno^(-1) (corrispondente a ~1% della popolazione che migra ogni 100 giorni), $\tau_{sync} \approx 50$ giorni. Questo implica che popolazioni con mobilità anche modesta mostrano picchi epidemici entro poche settimane l'uno dall'altro.

Pattern spazio-temporali: onde viaggianti e spatial chaos

Per popolazioni disposte lungo una catena lineare (modellando, ad esempio, città lungo una costa o una valle), la sincronizzazione parziale può generare onde epidemiche viaggianti: i picchi di incidenza si propagano gradualmente lungo la catena.

La velocità di queste onde dipende dalla scala di accoppiamento. Per coupling locale (ogni popolazione accoppiata solo con vicini immediati), la velocità dell'onda è $v_{onda} \approx \sqrt{(2\, m\, \omega)}$ dove ω è la frequenza caratteristica delle oscillazioni epidemiche locali. Per malattie con cicli annuali ($\omega = 2\pi$/anno), e m = 0,1/anno, questo dà $v_{onda} \approx 0{,}8\ \sqrt{(\text{anno}^{-1} \times \text{anno}^{-1})} \approx$ dimensionless, che dev'essere moltiplicato per la distanza caratteristica tra popolazioni. Se popolazioni sono separate da d = 100 km, $v_{onda} \approx 80$ km/anno ≈ 0,2 km/giorno.

Per coupling a lunga distanza (ogni popolazione accoppiata con molte altre non-localmente), i pattern possono diventare più complessi, includendo spatial chaos: pattern spazio-temporali apparentemente irregolari senza periodicità né onde coerenti. Questo è stato osservato in dati empirici su morbillo in UK pre-vaccinazione, dove città mostravano oscillazioni nei casi con correlazioni spaziali decadenti in modo complesso.

Dati empirici: sincronizzazione di influenza tra città

Dati di sorveglianza per influenza stagionale in reti di città forniscono opportunità di testare teorie di sincronizzazione. Analisi per città US (Viboud et al.) hanno rivelato:

- Correlazione di fase (timing relativo dei picchi) decresce con distanza geografica: città distanti <500 km hanno correlazione ~0,7, mentre città >2000 km hanno correlazione ~0,3.

- La velocità apparente di propagazione di onde di influenza attraverso US è ~2-3 km/giorno, compatibile con stime teoriche da modelli metapopolazionali calibrati su dati di mobilità aerea.

- Pattern variano per diversi ceppi: influenza A/H3N2 mostra pattern più sincronizzati spazialmente che influenza B, possibilmente riflettendo differenze in trasmissibilità (R_0 più elevato per H3N2 implica accoppiamento effettivo maggiore).

Questi pattern hanno implicazioni per timing di campagne vaccinali: se onde epidemiche sono prevedibili spazialmente, le vaccinazioni possono essere programmate regione per regione anticipando l'arrivo dell'onda piuttosto che uniformemente a livello nazionale.

Conclusioni estese: verso una scienza unificata della propagazione spazio-temporale

Il trattato che abbiamo sviluppato dimostra come la diffusione spaziale di epidemie, innovazioni e credenze possa essere analizzata attraverso un framework matematico unificato. Le equazioni di reazione-diffusione, i modelli compartimentali su reti, i processi stocastici spaziali e le simulazioni agent-based forniscono strumenti complementari che catturano diversi aspetti della complessità intrinseca di questi fenomeni.

Tuttavia, ogni applicazione richiede calibrazione attenta ai dettagli specifici del sistema: i meccanismi di trasmissione (contatto diretto, vettoriale, ambientale), la struttura delle popolazioni (demografia, organizzazione sociale), e la geometria dello spazio (topografia, infrastrutture di trasporto, confini politici) influenzano profondamente le dinamiche. Non esiste un "modello universale" applicabile meccanicamente; piuttosto, il modellista deve esercitare giudizio nell'selezionare la rappresentazione più appropriata per la questione specifica posta.

Le frontiere future della ricerca includono:

- **Integrazione multi-scala rigorosa**: Sviluppare teorie matematiche che connettano formalmente dinamiche a scala molecolare (evoluzione virale), individuale (infezione e trasmissione), comunitaria (outbreak locali), e globale (pandemie) in framework coerenti.

- **Quantificazione sistematica di incertezze**: Andare oltre stime puntuali verso quantificazioni probabilistiche complete di incertezze che propagano incertezze parametriche, strutturali e stocastiche attraverso predizioni.

- **Incorporazione di feedbacks socio-comportamentali**: Modellare esplicitamente come percezioni di rischio, fiducia nelle istituzioni, e dinamiche di informazione/disinformazione influenzano comportamenti che a loro volta retroagiscono su dinamiche epidemiche.

- **Etica e equità**: Sviluppare framework normativi che guidano come benefici e rischi di interventi dovrebbero essere distribuiti spazialmente e tra gruppi sociali, bilanciando efficienza con giustizia.

La pandemia di COVID-19 ha dramaticamente illustrato l'importanza critica di queste questioni e ha catalizzato investimenti senza precedenti in infrastrutture di sorveglianza, modellistica, e risposta. Le lezioni apprese stanno trasformando il campo, muovendolo verso una scienza più matura, interdisciplinare e impattante. La comprensione delle geografie del contagio non è più un esercizio accademico ma una necessità per la sicurezza sanitaria globale nel XXI secolo.